

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-051603
(43)Date of publication of application : 19.02.2004

(51)Int.Cl. A61K 31/191
A61K 31/716
A61P 1/02
A61P 43/00

(21)Application number : 2002-214843 (71)Applicant : ASAHI DENKA KOGYO KK
(22)Date of filing : 24.07.2002 (72)Inventor : SUGIYAMA HIROSHI
TSUBAKI KAZUFUMI
SHOJI YOSHIKAZU

(54) AGENT FOR ORAL CAVITY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new glucosyltransferase inhibitor having an excellent performance, a plaque formation inhibitor, an inhibitor for gingivitis and/or periodontal disease by using a natural material having a high safety and an oral cavity agent, a dental caries-preventing agent, a food or beverage, etc., imparted with the dental caries-preventing activity by adding them.

SOLUTION: The glucosyltransferase inhibitor, plaque formation inhibitor and gingivitis and/or periodontal disease inhibitor are characterized by containing a β -glucan and/or mevalonic acid as active ingredients. And further, by adding them, the oral cavity agent, caries-preventing agent, and food and beverage imparted with the caries-preventing activity are provided.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]

Glucosyltransferase inhibitor with the operation which this invention checks the activity of the enzyme and glucosyltransferase which compounds glucan leading to a caries, and prevents generating of a cavity, It is related with the agent for the mouths and ingestra which gave a plaque formation depressant, a gum salt, a periodontosis depressant, and a caries prophylactic action with the operation which controls formation of the plaque used as the nursery ground place of the microorganism in the mouth, and prevents periodontosis. In this specification, it is called ingestra in the meaning which includes not only the thing in which people eat [drinking and] but the feed or food of livestock or a pet which may cause a caries.

[0002]

[Description of the Prior Art]

The enzyme and glucosyltransferase which the microorganism in the mouth, especially a Streptococcus mutans produce are participating in generating of a caries. That is, some sucrose in the ingestra which remained in the mouth changes with operations of glucosyltransferase to strong glucan of insoluble in water nature and adhesion, and with the microorganism in the mouth, it adheres on the surface of a gear tooth, and forms a plaque (dental plaque). And it is a caries that the microorganism in a dental plaque metabolizes the sugar in food, make acid, and this acid delimes and erodes dental enamel.

[0003]

Therefore, it not only removes the dental plaque which adhered on the surface of the gear tooth using toothbrushing etc., but [in order to prevent a caries,], It is most effective by checking the growth of a Streptococcus mutans and the operation of glucosyltransferase in the mouth to prevent generation of glucan and to keep a plaque from arising by extension.

[0004]

From such a viewpoint, the agent for the mouths and ingestra which gave the caries prophylactic action came to be provided in recent years by making the substance which has glucosyltransferase inhibitory action, and the substance which controls plaque formation contain. The glucosyltransferase inhibitor conventionally known as a thing suitable for such a use is MUTASU theine, crude drug tannin, ellagic acid, green tea polyphenol, an oolong tea extract, etc. Although secretion of **** is promoted for prevention or a therapy or there is use of ethanol, various germicides or an anti-inflammatory agent, etc., etc., periodontosis produced according to dirty states, such as residue of ingestra, and propagation of various microorganisms, on oral hygiene, such as gingivitis and periodontoclasia, It was not able to be said that the performance was enough.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]

The purpose of this invention uses a natural product with high safety as a raw material, and new glucosyltransferase inhibitor, plaque formation depressant and gingivitis which have the outstanding performance and/or a periodontosis depressant, and also they are added, It is in providing an agent for the mouths, caries preventive, ingestra, etc. which gave the caries prophylactic action.

[0006]

[Means for Solving the Problem]

beta glucan and mevalonic acid find out having a caries prophylactic action and a periodontosis prophylactic action, and this invention persons came to complete this invention, as a result of repeating examination wholeheartedly.

[0007]

That is, glucosyltransferase inhibitor, wherein this invention contains beta glucan and/or mevalonic acid as an active principle is provided.

[0008]

A plaque formation depressant, wherein this invention contains beta glucan and/or mevalonic acid as an active principle is provided.

[0009]

A gingivitis depressant and/or a periodontosis depressant, wherein this invention contains beta glucan and/or mevalonic acid as an active principle are provided.

[0010]

This invention provides said glucosyltransferase inhibitor, a plaque formation depressant, a gum salt depressant, and/or a periodontosis depressant whose beta glucan is of the grain origin, the microorganism origin, and/or the basidiomycetes origin.

[0011]

An agent for the mouths, wherein this invention contains a kind chosen from a group of said glucosyltransferase inhibitor, a plaque formation depressant, a gingivitis depressant, and a periodontosis depressant or two sorts or more is provided.

[0012]

Dental caries preventive or dental caries prevention nature ingesta, wherein this invention contains a kind chosen from a group of said glucosyltransferase inhibitor, a plaque formation depressant, a gingivitis depressant, and a periodontosis depressant or two sorts or more is provided.

[0013]

[Embodiment of the Invention]

beta glucan as used in the field of this invention is a kind of polysaccharide, and 1-2-beta-D-glucopyranose combination, 1-3-beta-D-glucopyranose combination, 1-4-beta-D-glucopyranose combination, It has at least two or more kinds of combination in 1-6-beta-D-glucopyranose combination, and is mentioned as an example which is chosen from the group of beta glucan of grain origin, beta glucan of microorganism origin, and beta glucan of the basidiomycetes origin and in which two or more sorts are [a kind of] preferred.

[0014]

When beta glucan of grain origin is explained, as grain, a grass is preferred. As an example of a grass, cereals, such as rice, wheat, corn, Sorghum, Japanese millet, foxtail millet, millet, barley, Oates wheat (oats), and rye, can be mentioned. beta glucan especially obtained from these grasses by extraction is preferred. In this invention, beta glucan obtained by extraction is also called extraction beta glucan.

[0015]

beta glucan extracted from this grass should just add and extract an extracting solvent to the grass which restriction in particular does not have in that extraction method, and serves as extraction feed. The extract itself when solid liquid separation is carried out. Or it is usable in things obtained with which manufacturing method, such as a fluid which condensed beta glucan extracted by the method more publicly known than an extract, a thing of a solid state, or a fluid

which refined by the method more publicly known than an extract, and raised purity, a thing of a solid state, the thing of which gestalt, or anything of purity. Even if the ingredient from which it was extracted other than beta glucan, of course is being mixed, it is satisfactory in any way. In this invention, it is called beta glucan from which these were all extracted from the grass.

[0016]

Although the whole vegetation grows in extraction with a raw material, it is preferred to use the comparatively high seed of the content of beta glucan. What ground the whole (unpolished flour) may be begun and any of the rice bran, the wheat bran, the malt, germ, and albumen part which are obtained by the purification process of cereals may be used. It is wheat bran, a germ, etc. of the rice bran, rice bran and wheat which generate unpolished flour and grain of barley and Oates wheat preferably in the albumen portion which carried out rice polishing from the peripheral part, or that case, or corn, and is rice bran by which it is generated in the albumen portion which carried out rice polishing of unpolished flour and grain of barley and Oates wheat from the peripheral part still more preferably, or that case.

[0017]

beta glucan extracted from the grass, 1-2-beta-D-glucopyranose combination, 1-3-beta-D-glucopyranose combination, beta glucan which has 1-4-beta-D-glucopyranose combination and at least two or more kinds of 1-6-beta-D-glucopyranose combination is preferred, and it is preferred to contain beta glucan which consists of 1-3,1-4-beta-D-glucopyranose combination.

[0018]

When the extraction method from the grass of beta glucan is explained, beta glucan in a grass, It can be made to be able to dissolve as solution as a water soluble polymer, for example, water, warm water, hot water or salting in liquid and also acid, alkaline solution, an organic solvent, etc. can be used for the cereals powder of a grass, and the solvent of 2-100 times the amount of opposite powder can extract at arbitrary time and arbitrary temperature. Solid liquid separation of the extract can be carried out, and beta glucan can be obtained. Also in these, beta glucan extracted with water, warm water, or hot water is preferred, and beta glucan extracted with with an 80 ** or less temperature [not less than 4 **] warm water is more preferred. An extraction accelerator etc. may be added at the time of extraction.

[0019]

How to use the nature barley of many waxes as a raw material, and specifically manufacture by water extraction as a method of obtaining beta glucan of the amount of polymers from barley, for example (JP,4-11197,B), Or use barley and the Oates wheat as a raw material, and by alkaline extraction, neutralization, and alcoholic precipitate. The barley rice bran of a method (JP,6-83652,B) and 82% or less of the rice polishing yield which obtains beta glucan of the weight average molecular weight 100,000-1 million is used as a raw material, What used as depolymerize beta glucan beta glucan obtained by the way (JP,11-225706,A) 80-90 ** hot water extracts beta glucan etc., and beta glucan obtained with these manufacturing methods by the still more publicly known method. for example, any of the hydrolysis reaction of polysaccharide publicly known as the method of depolymerize -- although -- it is available. For example, hydrolyzing with application-of-pressure heating under acid existence is known, and depolymerize of the water soluble polysaccharide can be carried out using this. The depolymerize using the hydrolysis reaction by an enzyme is also effective, and a 1 and 3-beta glucanase etc. can be used as an enzyme. beta glucan obtained directly from raw material grain by extracting by methods, such as WO 98/No. 13056 gazette and JP,2002-97203,A, can also be used again. The extraction accelerator of a statement, etc. may be used for JP,2002-105103,A.

[0020]

Although it is [beta glucan of grain origin used for this invention] usable also in beta glucan which is a polymers object and has which weight average molecular weight, since it rises with the fall of a molecular weight, 100,000 or less thing is [3 million or less molecular weight / 500,000 or less] still more preferably good preferably. For example, depolymerize of the beta glucan obtained from the grass by extracting may be carried out by a publicly known method, and it may extract beta glucan of direct low molecular weight so that water solubility may become good.

[0021]

If beta glucan of microorganism origin is explained, microorganisms contain a lot of [the cell itself] beta glucan to the cell wall, and the cultured cell obtained by inoculating microorganisms into each growth medium and proliferating a biomass can be used for it as it is. beta glucan extracted from the cultured cell wall residue produced by crushing a cultured cell, crushing the cultured cell wall residue produced by removing contents, a cultured cell, or a cultured cell, and removing contents -- as it is -- or either being used although refined, but. It is preferred to use extracted beta glucan.

[0022]

Although it is also possible to use beta glucan by which secretory production was carried out out of the biomass and beta glucan after performing [the culture medium after the end of culture] isolation / refining operation for beta glucan from remaining as it is or culture medium can be used, It is preferred to use beta glucan after performing isolation / refining operation for beta glucan from culture medium.

[0023]

beta glucan extracted from the cultured cell wall residue produced by beta glucan of microorganism origin crushing a cultured cell or a cultured cell, and removing contents as it is, Or refining and using is preferred and it is still more preferred to use what refined beta glucan by which secretory production was carried out out of the biomass of microorganisms from culture medium or culture medium.

[0024]

Safety is highly suitable for the microorganisms by which edible is conventionally presented with microorganisms suitable for obtaining beta glucan from microorganism. That is, they are algae, such as a yeast fungus, lactic acid bacteria, *Bacillus natto*, acetic acid bacteria, an *aspergillus*, *chlorella*, and *Spirulina*, and the microorganisms of an AUREOBASHIJIMU (Aureobasidium) group.

[0025]

Yeast, squeezing baker's yeast which are classified into the *Saccharomyces* (*Saccharomyces*) group used at alcoholic brewing and bread-making processes, such as beer, white distilled liquor, sake, wine, and whiskey, as a yeast fungus, The yeast used by soy sauce brewing, the *Candida* (*Candida*) group used for single-cell-protein production, etc. are mentioned.

[0026]

As lactic acid bacteria, the *Lactobacillus* (*Lactobacillus*) group and *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium*) group of a *Bacillus*, Although normal use of the *Leuconostoc* (*Leuconostoc*) group of a *micrococcus*, a *PEDIOKOKKASSU* (*Pediococcus*) group, a *streptococcus* (*Streptococcus*) group, and the *RAKUTOKOKKASU* (*Lactococcus*) group is carried out, In addition, an *enterococcus* (*Enterococcus*) group, a *BAGOKOKKASU* (*Vagococcus*) group, The lactic acid bacteria of a *KARUNO* bacterium (*Carnobacterium*) group, an *AEROKOKKASU*

(Aerococcus) group, and a tetra GENOKOKKASU (Tetragenococcus) group can be used. As a concrete lactic-acid-bacteria stock, RAKUTO bacillus Voulgaris (*Lactobacillus bulgaricus*), RAKUTO bacillus HERUBETIKASU (*L. helveticus*), RAKUTO bacillus acid FIRUSU (*L. acidophilus*), RAKUTO bacillus RAKUTISU (*L. lactis*), RAKUTO bacillus KAZEI (*L. casei*), RAKUTO bacillus brevis (*L. brevis*), RAKUTO bacillus plan TARAMU (*L. plantarum*), A RAKUTO bacillus salmon (*L. sake*), the streptococcus thermofilus (*Streptococcusthermophilus*), Streptococcus RAKUTISU (*S. lactis*), streptococcus KUREMORISU (*S. cremoris*), Bifidobacterium longum (Bifidobacterium longum), Bifidobacterium bifidum (*B. bifidum*), Bifidobacterium breve (*B. breve*), Bifidobacterium yne fan TISU (*B. infantis*), Leuconostoc KUREMORISU (Leuconostoc cremoris), Leuconostoc dew plant TEROIDESU (*Ln.mesenteroides*), Leuconostoc OENOSU (*Ln. oenos*), PEDIOKOKKASUASHIDIRAKUTISHI (Pediococcus acidilactici), One kind of the lactic acid bacteria currently used conventionally [, such as PEDIOKOKKASUSEREBISHIE (*P. cerevisiae*) and PEDIOKOKKASUPENTOSASEUSU (*P. pentosaceus*),] or two kinds or more can be used. These may be used individually and may make two or more kinds live together. In addition to this, culture of lactic acid bacteria may be independently cultivated with culture of a Bifidobacterium bacillus, and it may mix.

[0027]

As a microorganism belonging to an AUREOBASHIJIUMU (Aureobasidium) group, Any may be sufficient if it is a strain which produces the glucose polymer which has beta combination out of a biomass by cultivating the microorganism concerned, As the example, it is a strain of an AUREOBASHIJIUMU pull lance (Aureobasidium pullulans), and IFO4466, IFO6353, IFO7757, ATCC9348, ATCC3092, and ATCC433023 grade can specifically be used.

[0028]

In addition, the bacillus (Bacillus) group strain of *Bacillus natto*, the strain of the acetobacter (Acetobacter) group which is acetic acid bacteria, The Aspergillus (Aspergillus) group, penicillium (Penicillium) group which are aspergilli, The strain of the AUREOBASHIJIUMU (Aureobasidium) group by which carrying out secretory production of algae, such as chlorella and Spirulina, dry chlorella powder, and the pullulan out of a biomass is known, In addition, the xanthomonas (Xanthomonas) group by which producing the polysaccharide thickener used as a food additive is known, The Aeromonas (Aeromonas) group, an azotobacter (Azotobacter) group, The Alcaligenes (Alcaligenes) group, an ERUWINA (Erwinia) group, The Enterobacter (Enterobacter) group, a SUKUREROTIUMU (Sclerotium) group, The strain of the Pseudomonas (Pseudomonas) group, the Agrobacterium (Agrobacterium) group, and a macro Phomopsis (Macrophomopsis) group can be mentioned.

[0029]

What basidiomycetes contained a lot of beta glucan in the sclerotium in which a fruit body and fungal threads gathered massive, and was pulverized when beta glucan of the basidiomycetes origin was explained, Or either, such as what refined beta glucan from the extract extracted from the grinding thing or the extract, can be used as beta glucan of the basidiomycetes origin. The spore of basidiomycetes can be budded and the cultured cell obtained by inoculating a mycelium into each growth medium and proliferating a biomass can be used as it is. Or the cultured cell wall residue produced by crushing a cultured cell and removing contents, Or a mycelium cultured cell or a mycelium cultured cell can be crushed, and remaining as it is or the refined thing can use beta glucan extracted from the cell wall residue produced by removing contents as beta glucan of either basidiomycetes origin. When using beta glucan by which secretory

production was carried out out of the biomass, beta glucan separated and refined from the culture medium after remaining as it is or culture in culture medium can be used as beta glucan of basidiomycete origin.

[0030]

beta glucan which pulverized a fruit body and sclerotium and was extracted from them among these -- as it is -- or it refines and a mycelium cultured cell. Or remaining as it is or refining and using further desirable beta glucan by which secretory production was carried out besides a biomass for beta glucan extracted from the cell wall residue produced by crushing a mycelium cultured cell and removing contents with culture medium. Or it is further most preferred to use the thing refined from culture medium.

[0031]

Although a cultivar is the most preferred as basidiomycetes, beta glucan from the terminal fungi with which commercial production is not presented can also be used for this invention. As an example, Agaricus blazei, a morel, a friend bamboo, EZOHARITAKE, An enoki mushroom, a beefsteak mushroom, a Jew's-ear, a veiled lady, KURITAKE, a salmon spittle bamboo, A shaggy ink cap, Hericium, shiitake mushroom, a false truffle, a white fungus, Lyophyllum, Pleurocybella porrigens, Pheurotus citrinopileatus, chuling maitake mushrooms, a spittle oyster mushroom, Cordyceps sinensis, a nameko mushroom, a bootlace fungus, bootlace-fungus MODOKI, a NIOU Shimeji mushroom, NIKAWAUROKOTAKE, NIKAWAHARITAKE, a NUMERISUGI bamboo, NUMERISUGITAKEMODOKI, a southern milk-cap, An oyster mushroom, Hoelen, Volvaiella volvacea, BUNASHIMEJI, BUNAHARITAKE, a phon Shimeji mushroom, maitake mushrooms, susivhur polypore, pine OUJI, a mushroom, matsutake, a varnished conk, a little olive, MURASA Tricholoma flavovirens Lund, a penny bun, Hericium erinaceum, willow matsutake, etc. are mentioned.

[0032]

The method of isolating as beta glucan the cell wall residue of microorganisms and basidiomycetes, The solvent of an adequate amount is added to the cultivated microorganism fungi, the cultivated mycelium, or the sclerotium and the fruit body which were grown, some cell walls can be destroyed by autolysis or addition of hydrolase, contents can be made to be able to run off, and it can isolate considering cell wall residue as beta glucan by collecting residue ingredients. A damage can be given to the cell of microorganism fungi or basidiomycetes according to the physical force of an French press, an ultrasonic crusher, etc., a part can be destroyed, contents can be removed, and it can obtain as beta glucan by collecting residue.

[0033]

The extraction method of beta glucan of microorganisms and basidiomycetes should just add and extract an extracting solvent to the microorganisms and basidiomycetes which restriction in particular does not have and serve as extraction feed. Kinds, such as water, salting in liquid, an acid aqueous solution, an alkaline aqueous solution, and an organic nature solvent, or two sorts or more of mixed solvents etc. can be used for an extracting solvent. Extraction efficiency can be raised by using together the enzyme which disassembles a cell wall. The extract itself when solid liquid separation of the extract is carried out. Or it is usable in things obtained with which manufacturing method, such as a fluid which condensed beta glucan extracted by the method more publicly known than an extract, a thing of a solid state, or a fluid which refined by the method more publicly known than an extract, and raised purity, a thing of a solid state, the thing of which gestalt, or anything of purity. Even if the ingredient from which it was extracted other than beta glucan, of course is being mixed, it is satisfactory in any way. In this invention, it is

called beta glucan from which these were all extracted from microorganisms and basidiomycetes. beta glucan which will be applied to this invention if the extraction method from the microorganisms of beta glucan and basidiomycetes is explained, It can be made to dissolve as solution as a water soluble polymer, for example, is a basidiomycete, The mushroom generally marketed can be dried, water, warm water, hot water or salting in liquid and also acid, alkaline solution, an organic solvent, etc. can be used for the ground powder, and the solvent of 2-100 times the amount of opposite powder can extract at arbitrary time and arbitrary temperature. Solid liquid separation of the extract can be carried out, and beta glucan can be obtained. Also in these, beta glucan extracted with water, warm water, or hot water is preferred, and beta glucan extracted with with an 80 ** or less temperature [not less than 4 **] warm water is more preferred. Extraction accelerators, such as an enzyme solution, etc. may be added at the time of extraction.

[0034]

Microorganisms and beta glucan of the basidiomycetes origin, 1-2-beta-D-glucopyranose combination, 1-3-beta-D-glucopyranose combination, beta glucan which has 1-4-beta-D-glucopyranose combination and at least two or more kinds of 1-6-beta-D-glucopyranose combination is preferred, beta glucan which consists of 1-3-beta-D-glucopyranose combination and 1-4-beta-D-glucopyranose combination especially, Or beta glucan which consists of 1-3-beta-D-glucopyranose combination and 1-6-beta-D-glucopyranose combination, Or it is preferred to contain beta glucan which consists of 1-3-beta-D-glucopyranose combination, 1-4-beta-D-glucopyranose combination, and 1-6-beta-D-glucopyranose combination.

[0035]

Especially the water-soluble thing of beta glucan used for this invention is preferred. The enzyme and glucosyltransferase which the microorganism in the mouth, especially a Streptococcus mutans produce are participating in generating of a caries, It turns out that some sucrose in the ingesta which remained in the mouth changes with operations of glucosyltransferase to strong glucan of insoluble in water nature and adhesion, and it adheres on the surface of a gear tooth, and forms a plaque (dental plaque) with the microorganism in the mouth. It is thought that beta glucan used by this invention is effective in suppressing generation of strong glucan of the insoluble in water nature and adhesion within this mouth.

[0036]

Since water solubility becomes good with the fall of a molecular weight, 100,000 or less thing is [3 million or less molecular weight / 500,000 or less] still more preferably good, although it is usable also in beta glucan which the microorganisms or basidiomycetes origin beta glucan used for this invention is a polymers object, and has which weight average molecular weight preferably. Depolymerize of the beta glucan obtained from microorganisms or basidiomycetes may be carried out by a publicly known method, and it may extract beta glucan of direct low molecular weight so that water solubility may become good.

[0037]

Next, mevalonic acid is explained. Although the mevalonic acid as used in the field of this invention is participating in the isoprenoid related substance biosynthesis metabolic turnover of very many living things in a nature, it is the mevalonolactone which took the lactone type, and mevalonolactone exists as mevalonic acid in solution. In this specification, mevalonic acid and mevalonolactone are treated as synonymous words.

[0038]

the method of producing from a microorganism as a method of mass production of mevalonic

acid is known (JP,7-89938,B.) In references, such as JP,7-89939,B, JP,7-89940,B, JP,7-51068,B, and the patent No. 2763782 gazette, and this method, R-mevalonic acid which is a naturally occurring type is obtained.

[0039]

Although two sorts of optical isomers, R-mevalonic acid, and S-mevalonic acid exist in the mevalonic acid obtained by chemosynthesis, in this invention, these racemate can be used as they are, and it can also be used, being able to divide only R-mevalonic acid of a naturally occurring type. It is also possible to use it, of course, dividing only S-mevalonic acid.

[0040]

The mevalonic acid used by this invention has preferred R-mevalonic acid of the point of the conformity to a living body, or safety to a naturally occurring type.

[0041]

In this invention, salts, such as metal salt univalent [as mevalonic acid / of mevalonic acid], or divalent, for example, sodium, potassium, and calcium, Or ester with alcohols, for example, methyl alcohol, ethyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, glycerin, isopropyl alcohol, etc. can also be used. Although R-mevalonic acid salt and S-mevalonic acid salt exist in a salt, R-mevalonic acid ester and S-mevalonic acid ester exist in ester and these racemate can also be used as they are, R-mevalonic acid salt of the point of the conformity to a living body or safety to a naturally occurring type and R-mevalonic acid ester are preferred.

[0042]

Glucosyltransferase inhibitor of this invention, a plaque formation depressant, a gingivitis depressant, and a periodontosis depressant contain beta glucan and mevalonic acid which were mentioned above as an active principle. Respectively, although it may blend independently as an active principle, a synergistic effect is further expectable by using together. As for especially the content, although not limited, when it is beta glucan, 0.01 to 100 % of the weight is preferred in the whole quantity of glucosyltransferase inhibitor, a plaque formation depressant, a gingivitis depressant, and each periodontosis depressant. The case of mevalonic acid, or also when using beta glucan and mevalonic acid together, 0.01 to 100 % of the weight is preferred respectively in the whole quantity of glucosyltransferase inhibitor, a plaque formation depressant, a gingivitis depressant, and each periodontosis depressant.

[0043]

Glucosyltransferase inhibitor by this invention can be made to contain water or an organic solvent for appropriating for the use as other publicly known glucosyltransferase inhibitor, arbitrary auxiliary agents, an excipient, and a solution in addition to beta glucan and mevalonic acid, etc. The plaque formation depressant of this invention, a gingivitis depressant, and a periodontosis depressant can be made to contain water or an organic solvent for appropriating for the use as other publicly known plaque formation depressants, a gingivitis depressant, a periodontosis depressant, arbitrary auxiliary agents, an excipient, and a solution in addition to beta glucan and mevalonic acid, etc. similarly. glucosyltransferase inhibitor of this invention, a plaque formation depressant, a gingivitis depressant, and a periodontosis depressant -- independence -- or two or more sorts may be mixed.

[0044]

Glucosyltransferase inhibitor and the plaque formation depressant by this invention can be added to the agent for the mouths, and the operation can be used for the prevention of glucan generation and the control of plaque formation in the mouth. It can add to buccals and a gingivitis depressant and a periodontosis depressant are applicable to control of gingivitis and

periodontosis.

[0045]

As an example of the agent for the mouths suitable as a candidate for addition, there are various toothbrushing, mouthwash, troches, chewing gum, paste for the mouths, gum massage cream, a collutory, a mouth deodorant, etc.

[0046]

Glucosyltransferase inhibitor of this invention, a plaque formation depressant, Neither other agent constituents for the mouths nor the agent manufacturing method for the mouths is restricted by addition of a gingivitis depressant and a periodontosis depressant, and as other constituents or an example of an additive agent, For example, calcium hydrogen phosphate, calcium carbonate, insoluble sodium metaphosphate, Abrasive soap, such as aluminosilicate, a silicic acid anhydride, and resin; Long chain sodium alkylsulfate, Surface-active agent;CMC, such as sodium lauryl sulfosulfate, lauryldiethanol amide, and sucrose fatty acid ester, Hydroxyethyl cellulose, alginate, a carrageenan, gum arabic, Binders, such as polyvinyl alcohol; A polyethylene glycol, sorbitol, Viscous agents, such as glycerin and propylene glycol; Saccharin and stevioside. Sweetening agents, such as glycyrrhizic acid, thaumatin, and Aspartame; Dehydroacetic acid, Antiseptics, such as sodium dehydroacetate; Menthol, carvone, eugenol, Perfume, such as anethole, mentha oil, spearmint oil, peppermint oil, eucalyptus oil, ginger oil, and anise oil; Various coloring matter etc. choose arbitrarily the raw material by which normal use is carried out to the agent manufacture for the mouths according to the kind and use of a product, It can manufacture with a conventional method.

[0047]

Other publicly known glucosyltransferase inhibitor, a plaque formation depressant, a gingivitis depressant, and a periodontosis depressant may be used together to the agent for the mouths, and an effective antimicrobial agent may be further added to a Streptococcus mutans to it. The thing further outstanding as an agent for the mouths can also be provided by adding arbitrary anti-inflammatory agents, an antimicrobial agent, a deodorizer, etc. As an example of the anti-inflammatory agent which can be added, cube gambir, liquorice, a bearberry leaf, A Scutellaria root, Engelhardtia chrysolepis Hance, Phycho, a white thorn, a beefsteak plant, a peony, Mulberry bark, Apricot kernel, zizyphi fructus, caryophylli flos, a persicae semen, a muristicae semen, a Moutan bark, Extracts, such as a leaf of a mulberry; An azulene, allantoin, ursolic acid, oleanolic acid, Glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid, or its derivative; Can mention tocopherol, tranexamic acid, etc. and as an example of the antimicrobial agent which can be added, Extracts, such as a gallnut, wild ginger, a physalis radix, a ginger, a dill, thyme, a rosemary, and an oil-soluble glycyrrhiza extract; ascorbic acid, MUTASUTIN, humic acid, linolic acid, linolenic acid, etc. can be mentioned. As an example of the deodorizer which can be used together, Hydrangeae dulcis folium, a fennel, Quercus salicina, Extracts, such as cinnamon, pepper, mace, a sage, a beefsteak plant, a ginkgo tree, an oyster leaf, green tea, oolong tea, capsici fructus, and a tamarind husk; rosin, oyster **, AKUCHIZORU, a chlorophyllin derivative, ellagic acid, chlorhexidine, a Maillard reaction thing, etc. can be mentioned.

[0048]

The glucosyltransferase inhibitor, the plaque formation depressant, gingivitis depressant, and periodontosis depressant which make an active principle beta glucan and/or mevalonic acid of this invention melt into water easily by practical use concentration. Therefore, there is no point especially difficult for blending this with the agent for the mouths, especially an aquosity mouth solvent. Although the suitable appending rate changes with the strength and addition subjects of

activity, the total quantity of beta glucan which is an active principle to the agent whole quantity for the mouths, and mevalonic acid is [about 0.001 to 5.0 % of the weight] optimum dose, and especially a desirable compounding rate is about 0.1 to 1.0 % of the weight.

[0049]

Glucosyltransferase inhibitor by this invention, a plaque formation depressant, a gingivitis depressant, and a periodontosis depressant, It can add to ingesta, especially the ingesta containing sucrose it not only can use it as an agent for the mouths, but, and generation prevention ***** of glucan in the mouth and a plaque can be used as the dental caries preventive and the meal prevention nature ingesta on which it crawls further which are used for prevention of a caries. There are a soft drink, confectionery, bread, a candy, chewing gum, an oleaster, jelly, chocolate, a hard candy, a processed food, pet food, feed, etc. in the example of a thing suitable as ingesta for addition of dental caries preventive, and these serve as dental caries prevention nature ingesta by adding.

[0050]

[Example]

Hereafter, an example is shown and this invention is explained.

[0051]

[The example 1 of an examination] Measurement of beta glucan content of grain origin Analysis of beta glucan of grain origin was conducted by the McCleary method (enzymatic process) using beta glucan measurement kit of megger ZAIMU. first, the case where a measuring sample is a granular material -- 500 micrometers (30 meshes) -- it screens, a moisture content is measured and the 100 mg is taken in a 17-ml tube, and the ethanol solution was 200microl added 50%, and it was made to distribute Next, after adding 4-ml 20mM phosphate buffer solution (pH 6.5) and mixing well, it warmed for 1 minute in the boiled water bath. It mixed well and also heated in 2 minutes and in the water bath. After neglecting it for 5 minutes, 200microl (10U) of the lichenase enzyme solution (dilution and a residue are cryopreservation with 20-ml 20mM phosphate buffer solution about the vial attached to a kit) was added to each tube, and it was made to react at 50 ** after cooling at 50 ** for 1 hour. 5 ml of 200mM acetic acid buffer solution (pH 4.0) was added to the tube, and it mixed calmly. It was neglected for 5 minutes to the room temperature, and supernatant liquid was obtained by centrifugal separation. Take 100microl in three tubes and to one 50mM acetic acid buffer solution (pH 4.0) of 100microl, To other two, beta GURUKO cytase solution (dilution and a residue are cryopreservation with 20 ml of 50mM acetic acid buffer solution about the vial attached to a kit) of 100microl (0.2U) was added, and it was made to react for 10 minutes at 50 **. Added glucose oxidase / bell oxidase solution 3-ml, it was made to react for 20 minutes at 50 **, and the absorbance (EA) at 510 nm of each sample was measured. beta glucan content was calculated with the following formula.

[0052]

betaglucan(%, W/W) = (EA)x(F/W)x8.46

F=(100)/(absorbance of glucose 100microg)

W = computed anhydride weight (mg)

[0053]

In the case of the extract (fluid) from which the measuring sample extracted beta glucan, content should just be measured after considering it as an extract (a solid or powder) as follows. That is, after carrying out addition candle power mixing of double the amount of the ethanol at beta glucan extract, precipitate was collected by centrifugal separation, and it was made to often dry, ground, and was considered as beta glucan extract (solid). beta glucan extract was analyzed by

the McCleary method (enzymatic process) after measuring a moisture content using beta glucan measurement kit of megger ZAIMU. 50 mg of each precipitate sample is taken in a 17-ml tube, and the ethanol solution was 200microl Added 50%, and it was made to distribute. It measured like the above after that.

[0054]

[The example 2 of an examination] Measurement of microorganisms or beta glucan content of the basidiomycetes origin

The total amount of polysaccharides which precipitates with alcohol was measured with the phenol-sulfuric acid method, and, as for analysis of beta glucan, a check and fixed quantity of beta glucan in the polysaccharide settled successingly were performed using the kit for detection / measurement of beta glucan including (1-3)-beta-D-combination of Seikagaku, Inc. First, the total amount of polysaccharides in a measuring sample was measured with the phenol-sulfuric acid method. That is, distilled water 30mul was added to sample solution 30mul, the phosphate buffer solution (pH 6.9) containing NaCl of 300mM was 120microl Added here, ethanol 540microl (3 times the amount) was added further, it was neglected for 10 minutes at -15 **, and the polysaccharide was settled. The distilled water of 100microl was added and it was made to dissolve after removing supernatant liquid. 100microl of a 5% phenolated water solution and sulfuric acid 500mul were made to add and react here. The absorbance of 490 nm was measured having used as blank what did not add a sample but added phenol liquid and sulfuric acid to distilled water 100mul. The analytical curve was prepared using as a correlation sample what created the two-fold-serial-dilution series from 10mg/ml of pullulan, and a fixed quantity of the amount of polysaccharides was carried out.

[0055]

Next, first, the total amount of polysaccharides diluted the solution around 1-0.1mg/ml with NaOH of 0.5M 10 times, and diluted it with beta-glucan-free distilled water successingly, and the diluent was prepared to 10^{-10} . 50microl of beta glucan diluent is taken in a tube, and it is a main reaction reagent. 50microl was added and it incubated for 30 minutes at 37 **. Then, after adding sodium nitrite solution 50mul, ammonium-sulfamate 50mul, and N methyl 2 pyrrolidone-solution 50mul and making them react, the absorbance of 545 nm (object wavelength of 630 nm) of the solution was measured. The concentration of each beta glucan solution was computed by having acquired the analytical curve with 7.5 to 60 pg/ml beta glucan solution with attached beta glucan reference standard.

[0056]

[The example 3 of an examination] Measurement of beta glucan molecular weight

The determination of molecular weight of beta glucan was carried out as follows. That is, 5 mg of an extract was taken in the tube, 0.5 ml of distilled water was added, and it was made to dissolve in boiling water. It was considered as the sample for HPLC through a 0.22-micrometer filter. For rate-of-flow 0.6ml/min., the temperature of 50 **, and detection, RI detector and the separation solvent were carried out with water at separation using PAKKUDO column KS-805 (made by Showa Denko K.K.) of Shodex which is an HPLC gel filtration column. It measured using the Shodex pullulan reference solution P-82 (made by Showa Denko K.K.) as a molecular weight marker.

[0057]

When extraction beta glucan was an extract (fluid), first, double the amount of ethanol was added and it cooled at -20 **, and it was neglected and precipitate was obtained for 1 hour. 5 mg of the obtained precipitate was taken in the tube, it was hereafter operated like the case of an

extract, and the molecular weight was measured.

[0058]

[Grain origin beta glucan raw material preparation and the example of manufacture of an extraction accelerator]

Glutinous naked barley was deleted with the grinding type rice polisher, and wheat was polished to 82% of the yield. The rice bran by which it was generated at this time was set to rice bran-1. To 82% of the yield, the barley which polished wheat was further deleted with the grinding type rice polisher, and polished wheat to 55% of the yield. The rice bran by which it was generated at this time was set to grinding thing-1. Temperature control was carried out to 15 **, adding and agitating the tap water 20L in a container (50L). 6 kg of rice bran-1 was added to this, churning extraction was carried out for 2 hours, supernatant liquid was freeze-dried after solid liquid separation with the continuation centrifuge, and the extraction accelerator 450g was obtained.

[0059]

The example 1 of manufacture [The example of extraction of grain origin beta glucan]

Adding and agitating the tap water 30L in a container (70L), 150g of the above-mentioned extraction accelerators were added, and 7.5 kg of above-mentioned grinding thing-1 was added after the dissolution. After carrying out churning extraction at 50 ** for 2 hours, supernatant liquid was obtained after solid liquid separation with the continuation centrifuge. The obtained supernatant liquid was boiled and slightly ***** beta glucan liquid of 15L was obtained after cooling. Double the amount of ethanol was added to obtained beta glucan liquid, precipitate was collected and dried, and the beta glucan 460g (sample 1) was obtained. According to the example 1 of an examination, the purity of beta glucan was 91% as a result of analysis. According to the example 2 of an examination, the extract was detected by the molecular weights 200,000-10,000 as a result of analysis, and the maximum peak was the molecular weight 40,000. It checked that a maximum peak was beta glucan by the method of the example 1 of an examination.

[0060]

The example 2 of manufacture [Manufacture of R-mevalonic acid]

R-mevalonic acid (sample 2) was manufactured in accordance with the method indicated in the 11-line - 4th page of 3rd page left column right column of four lines of JP, 7-89940, B.

[0061]

The example 3 of manufacture [Manufacture of basidiomycete origin beta glucan]

The fruit body of the Agaricus blazei Murill was crushed and pulverized, 50 l. of hot water was added to 10 kg of the grinding thing, and hot water extract processing was carried out for 3 hours, agitating quietly under boiling conditions. After carrying out hot water extract processing, it centrifuged and the separated liquid was obtained. Triple the amount of 99% ethyl alcohol was added to separated liquid, the sediment was obtained, it freeze-dried and the beta glucan 1200g (sample 3) was obtained. The amount of beta glucan contained in 1g of the sample 3 was computed with 860 mg. The molecular weight of the maximum peak showed 1 million.

[0062]

The example 4 of manufacture [Manufacture of from-microorganism beta glucan]

100 g of the cell wall (yeast cell body cell wall E) prepared from commercial squeezing baker's yeast -- 1L of 2% sodium hydroxide -- in addition, churning extraction was carried out at 4 ** for 24 hours. Neutralized the centrifuged extract by HCl, it was made to precipitate by double the amount of ethanol, and the beta glucan 20g (sample 4) was obtained. The amount of beta glucan contained in 10 mg of the sample 4 was computed with 4.2 mg. The molecular weight of the maximum peak was 1,600,000.

[0063]

[The example 4 of an examination] Glucosyltransferase inhibition rate

The inhibition rate of glucosyltransferase activity was investigated by the following method about the sample 1 (beta glucan) obtained in the examples 1-4 of manufacture, the sample 2 (R-mevalonic acid), the sample 3 (beta glucan), and the sample 4 (beta glucan). 1:1 (weight ratio) mixture of the sample 1 and the sample 2 was made into the sample 5, and was investigated similarly.

[0064]

Glucosyltransferase inhibition rate measuring method :

1.0 ml of 2% sucrose solutions (50mM potassium phosphate buffer solution use of pH 6.5)

1% sodium azide 0.1 ml

Rough glucosyltransferase liquid 50microl

Sampled water solution (concentration of 0.005-2mg/ml) 50microl

0.1 ml 50mM potassium phosphate buffer solution (pH 6.5)

The enzyme reaction liquid produced by mixing each above-mentioned solution is put into a test tube, and it changes into the state where the test tube was leaned to 30 degrees, and settles at 37 ** for 20 hours. Then, a test tube is leaned slowly and the glucan which generated by the enzyme reaction and adhered to the test tube is washed 3 times with water except for reaction supernatant liquid. 2 ml of water is added after that, and the above-mentioned glucan is underwater distributed by ultrasonication. An absorbance with a wavelength of 550 nm is measured about glucan dispersion liquid and the above-mentioned enzyme reaction liquid immediately after preparation. Operation same about the case where water is added instead of a sample aqueous solution, as control is performed. From a measurement result, the inhibition rate of glucosyltransferase activity is computed by the following formula.

[0065]

Inhibition rate (%) = $[1 - (A1 - A0) / (A3 - A2)] \times 100$

however

A0: -- absorbance [at the time of adding a sample]; -- before an enzyme reaction start

A1: -- absorbance [at the time of adding a sample]; -- glucan dispersion liquid

A2: Control (before an enzyme reaction start)

A3: Control (glucan dispersion liquid)

[0066]

From the result of the above-mentioned examination, an inhibition rate asks for the sample concentration which will be 50% with interpolation, and displays as IC50 value (an enzyme-activity-inhibition operation is so strong that IC50 value is small).

As a result, in the sample 1, as for 2000 microg [ml] /and the sample 2, 2400 microg [ml] /and the sample 3 became in 2200 microg/ml, the sample 4 became in 2300 microg/ml, and the sample 5 became in 1700 microg/ml.

[0067]

[The example 5 of an examination] Plaque formation depressant action

Plaque formation depressant action was investigated by the following method about the sample 1 (beta glucan) obtained in the examples 1-4 of manufacture, the sample 2 (R-mevalonic acid), the sample 3 (beta glucan), and the sample 4 (beta glucan). 1:1 (weight ratio) mixture of the sample 1 and the sample 2 was similarly investigated as the sample 5.

[0068]

The examination of plaque-formation depressant action: Add 5.35 ml of brain heart infusion

broth (made by NISSUI PHARMACEUTICAL) which contains 2% of sucrose in the test tube which carried out weighing beforehand. 0.15 ml of sample solutions and 0.5 ml of culture medium of Streptococcus mutans 6715 are added after heat sterilization processing, and culture is performed for 20 minutes at 37 **. After the end of culture, removing supernatant liquid calmly, after distilled water washes the plaque-like affix of a test tube tube wall 3 times as it is, it dries at 105 ** for 5 hours. Finally weighing is carried out for every test tube, and the dry weight w of the plaque-like affix in a pipe is found. Independently, the solvent of the sample solution is used instead of the sample solution, the same operation as the above is performed as a blank test, and the dry weight W of a plaque-like affix is found. From the weight w and W of the measured plaque-like affix, a plaque formation control rate is computed with a following formula.

[0069]

Plaque formation control rate (%) = $(1-w/W) \times 100$

[0070]

The concentration of the sample solution is changed gradually, the above-mentioned measurement is performed, and a control rate calculates with interpolation concentration IC50 of the sample solution which will be 50%.

As a result, in the sample 1, 400 microg [ml] /and the sample 2 became in 630 microg/ml, the sample 3 became in 470 microg/ml, and, as for the sample 4, the 500 microg [/ml] sample 5 became in 320 microg/ml.

[0071]

Hereafter, the example which blended the constituent for the mouths of this invention is shown. Each following example is excellent in the periodontal disease preventive effect and the improvement effect of the trouble by a periodontal disease.

Safety was also good.

[0072]

Example 1

The following mixture was tableted with the tableting machine and the agent for the mouths for caries prevention was manufactured.

[Combination]

Sample 1 (beta glucan) 120 weight sections

Raffinose 172 weight sections

Glycerine fatty acid ester Eight weight sections

[0073]

Example 2

The following mixture was tableted with the tableting machine and the agent for the mouths for caries prevention was manufactured.

[Combination]

Sample 1 (beta glucan) 100 weight sections

Sample 2 (R-mevalonic acid) 20 weight sections

Raffinose 172 weight sections

Glycerine fatty acid ester Eight weight sections

[0074]

Example 3

The following mixture was fabricated by the fluidized bed granulator to granularity, and the instant tea which has a caries prophylactic action was manufactured.

[Combination]

Sample 1 (beta glucan) 300 weight sections

Raffinose 290 weight sections

Oolong tea water extract 100 weight sections

Difficulty slaking property dextrin 810 weight sections

[0075]

Example 4

1 kg of wheat flour, the cornstarch 100g, the sugar 250g, the margarine 125g, The salt 5g, the sodium carbonate 25g, the ammonium carbonate 9g, the lecithin 6g, The whole egg 75g, the calcium lactate 50g, sample 1(beta glucan)2g, and the water 350g were kneaded, dough was prepared, after that, spread, shaping, and roast were performed with the conventional method, and the biscuit in which the measure against prevention of tooth decay was made was manufactured.

[0076]

Example 5

Mix and heat the isomerized sugar 330g, the sugar 140g, and the water 270g, and there, The caries prevention nature fruit gum was manufactured by mixing the solution and the concentration lemon juice 8g which melted 80g of gelatin, and sample 1(beta glucan)10g in the water 150g, slushing into a mold and cooling.

[0077]

Example 6

Put gum base 25 weight section and starch syrup 14 weight section into the mixer for a chewing gum trial production, and it mixes, Furthermore, the mixture of sugar 35 weight section, fructose 25 weight section, sample 1 (beta glucan) 14 weight section, and a stevia sweetener and Mull Miron (Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd. products) 0.4 weight section was well kneaded together [times / several]. Subsequently, glycerin 1 weight section was added, after mixing enough, it took out from the mixer, and it rolled with the roller, and the chewing gum which has a caries prophylactic action was manufactured.

[0078]

Example 7

The mouthwash A of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Ethanol 15 weight sections

Glycerin Ten weight sections

Ascorbic acid 0.05 weight section

Sodium acid citrate 0.2 weight section

Sodium benzoate 0.2 weight section

Sodium lauryl sulfate 0.2 weight section

Saccharin sodium 0.05 weight section

Sample 1 (beta glucan) 0.2 weight section

1-menthol 0.05 weight section

Purified water Remainder

Sum total 100 weight sections

[0079]

Example 8

The mouthwash B of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Ethanol 15 weight sections

Glycerin Ten weight sections

Ascorbic acid 0.05 weight section

Sodium acid citrate 0.2 weight section

Sodium benzoate 0.2 weight section

Sodium lauryl sulfate 0.2 weight section

Saccharin sodium 0.05 weight section

Sample 2 (R-mevalonic acid) 0.2 weight section

1-menthol 0.05 weight section

Purified water Remainder

Sum total 100 weight sections

[0080]

Example 9

The mouthwash C of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Ethanol 15 weight sections

Glycerin Ten weight sections

Ascorbic acid 0.05 weight section

Sodium acid citrate 0.2 weight section

Sodium benzoate 0.2 weight section

Sodium lauryl sulfate 0.2 weight section

Saccharin sodium 0.05 weight section

Sample 1 (beta glucan) 0.1 weight section

Sample 2 (R-mevalonic acid) 0.1 weight section

1-menthol 0.05 weight section

Purified water Remainder

Sum total 100 weight sections

[0081]

Example 10

The tooth paste A of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Silicic acid anhydride (mean particle diameter = 10 micrometers) 20.0 % of the weight

Sodium polyacrylate (degree-of-polymerization =15000) 0.5 % of the weight

Xanthan gum (Mw=1 million-1,500,000) 0.5 % of the weight

Propylene glycol 5.0 % of the weight

70% sorbitol liquid 20.0 % of the weight

Saccharin sodium 0.1 % of the weight

Sodium benzoate 0.3 % of the weight

Sodium lauryl sulfate 1.5 % of the weight

Sample 1 (beta glucan) 0.5 % of the weight

Perfume 1.0 % of the weight

Purified water **

Total 100.0 % of the weight

[0082]

Example 11

The tooth paste B of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Silicic acid anhydride (mean particle diameter = 10 micrometers) 20.0 % of the weight

Sodium polyacrylate (degree-of-polymerization =15000) 0.5 % of the weight

Xanthan gum (Mw=1 million-1,500,000) 0.5 % of the weight

Propylene glycol 5.0 % of the weight

70% sorbitol liquid 20.0 % of the weight

Saccharin sodium 0.1 % of the weight

Sodium benzoate 0.3 % of the weight

Sodium lauryl sulfate 1.5 % of the weight

Sample 2 (R-mevalonic acid) 0.5 % of the weight

Perfume 1.0 % of the weight

Purified water **

Total 100.0 % of the weight

[0083]

Example 12

The tooth paste C of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Silicic acid anhydride (mean particle diameter = 10 micrometers) 20.0 % of the weight

Sodium polyacrylate (degree-of-polymerization =15000) 0.5 % of the weight

Xanthan gum (Mw=1 million-1,500,000) 0.5 % of the weight

Propylene glycol 5.0 % of the weight

70% sorbitol liquid 20.0 % of the weight

Saccharin sodium 0.1 % of the weight

Sodium benzoate 0.3 % of the weight

Sodium lauryl sulfate 1.5 % of the weight

Sample 1 (beta glucan) 0.3 % of the weight

Sample 2 (R-mevalonic acid) 0.2 % of the weight

Perfume 1.0 % of the weight

Purified water **

Total 100.0 % of the weight

[0084]

Example 13

The tooth paste D of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Calcium hydrogen phosphate and 2 hydrate (mean particle diameter = 10 micrometers) 45.0 % of the weight

Silicic acid anhydride (mean particle diameter = 10 micrometers) 2.0 % of the weight

Carboxymethylcellulose sodium

The degree of substitution: 0.7, Mw=300,000 0.3 % of the weight

Carboxymethylcellulose sodium

The degree of substitution: 1.0, Mw=300,000 0.7 % of the weight

Carrageenan (Mw=500,000) 0.1 % of the weight

Propylene glycol 3.0 % of the weight

60% sorbitol liquid 25.0 % of the weight

Methyl parahydroxybenzoate 0.2 % of the weight

Sodium benzoate 0.5 % of the weight
Saccharin sodium 0.2 % of the weight
Sodium monofluorophosphate 0.73 % of the weight
Tranexamic acid 0.05 % of the weight
Isopropylmethyl phenol 0.1 % of the weight
Sodium lauryl sulfate 1.2 % of the weight
Lauroyl sarcosine sodium 0.3 % of the weight
Sample 1 (beta glucan) 0.2 % of the weight
Perfume 1.0 % of the weight
Purified water **
Total 100.0 % of the weight

[0085]

Example 14

The liquefied toothbrushing A of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Sedimentation nature silica (mean particle diameter = 10 micrometers) 20.0 % of the weight
Butyl parahydroxybenzoate 0.01 % of the weight
Xanthan gum (Mw=1 million-1,500,000) 0.2 % of the weight
Sodium polyacrylate (Mw=15000) 0.15 % of the weight
Propylene glycol 2.0 % of the weight
Sorbitol 35.0 % of the weight
Glycerin 25.0 % of the weight
Saccharin sodium 0.1 % of the weight
Perfume 1.0 % of the weight
Coloring matter (Brilliant Blue) 0.001-% of the weight sodium lauryl sulfate 1.5 % of the weight
Monolauric acid decaglyceryl 2.0 % of the weight
Sample 1 (beta glucan) 0.1 % of the weight
Perfume 0.25 % of the weight
Purified water **
Total 100.0 % of the weight

[0086]

Example 15

The liquefied toothbrushing B of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Sedimentation nature silica (mean particle diameter = 10 micrometers) 20.0 % of the weight
Butyl parahydroxybenzoate 0.01 % of the weight
Xanthan gum (Mw=1 million-1,500,000) 0.2 % of the weight
Sodium polyacrylate (Mw=15000) 0.15 % of the weight
Propylene glycol 2.0 % of the weight
Sorbitol 35.0 % of the weight
Glycerin 25.0 % of the weight
Saccharin sodium 0.1 % of the weight
Perfume 1.0 % of the weight
Coloring matter (Brilliant Blue) 0.001-% of the weight sodium lauryl sulfate 1.5 % of the weight
Monolauric acid decaglyceryl 2.0 % of the weight
Sample 2 (R-mevalonic acid) 0.1 % of the weight

Perfume 0.25 % of the weight

Purified water **

Total 100.0 % of the weight

[0087]

Example 16

The liquefied toothbrushing C of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Sedimentation nature silica (mean particle diameter = 10 micrometers) 20.0 % of the weight

Butyl parahydroxybenzoate 0.01 % of the weight

Xanthan gum (Mw=1 million-1,500,000) 0.2 % of the weight

Sodium polyacrylate (Mw=15000) 0.15 % of the weight

Propylene glycol 2.0 % of the weight

Sorbitol 35.0 % of the weight

Glycerin 25.0 % of the weight

Saccharin sodium 0.1 % of the weight

Perfume 1.0 % of the weight

Coloring matter (Brilliant Blue) 0.001-% of the weight sodium lauryl sulfate 1.5 % of the weight

Monolauric acid decaglyceryl 2.0 % of the weight

Sample 1 (beta glucan) 0.07 % of the weight

Sample 2 (R-mevalonic acid) 0.03 % of the weight

Perfume 0.25 % of the weight

Purified water **

Total 100.0 % of the weight

[0088]

Example 17

The liquefied toothbrushing D of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Aluminium hydroxide 25.0 % of the weight

Sodium polyacrylate (degree-of-polymerization =15000) 0.1 % of the weight

Carboxymethylcellulose sodium (Mw=300,000) 0.2 % of the weight

Propylene glycol 2.0 % of the weight

Sorbitol 15.0 % of the weight

Glycerin 40.0 % of the weight

Saccharin sodium 0.1 % of the weight

Perfume 1.0 % of the weight

Sodium lauryl sulfate 1.5 % of the weight

Monolauric acid decaglyceryl 1.0 % of the weight

Sample 1 (beta glucan) 0.3 % of the weight

Perfume 0.25 % of the weight

Purified water **

Total 100.0 % of the weight

[0089]

Example 18

The mouth deodorant of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Ethanol 50.0 % of the weight

Glycerin 15.0 % of the weight
P. O.E (60) hydrogenated castor oil 3.0 % of the weight
1-menthol 1.0 % of the weight
Sample 1 (beta glucan) 0.2 % of the weight
Sample 2 (R-mevalonic acid) 0.1 % of the weight
Perfume 0.3 % of the weight
Purified water **
Total 100.0 % of the weight

[0090]

Example 19

The paste for the mouths of the presentation shown below was manufactured.

[Combination]

Cetanol 10.0 % of the weight
Squalane 20.0 % of the weight
Sedimentation nature silica 5.0 % of the weight
P. O.E (40) hydrogenated castor oil 0.1 % of the weight
Sorbitan monooleate ether 1.0 % of the weight
Sodium lauryl sulfate 0.2 % of the weight
Glycyrrhetic acid 0.1 % of the weight
Saccharin sodium 0.6 % of the weight
Sample 1 (beta glucan) 0.3 % of the weight
Sample 2 (R-mevalonic acid) 0.2 % of the weight
Epsilon-aminocaproic acid 0.5 % of the weight
Ethyl salicylate 0.2 % of the weight
Isoeugenol 0.1 % of the weight
Menthone 0.05 % of the weight
Perfume 0.6 % of the weight
Purified water **
Total 100.0 % of the weight

[0091]

Example 20

The troches A for the mouths of the presentation shown below were manufactured.

[Combination]

Milk sugar 97.0 % of the weight
P. O.E (60) monostearate 0.2 % of the weight
Sodium lauryl sulfate 0.05 % of the weight
Chlorhexidine gluconate 0.02 % of the weight
Stevia extract 0.2 % of the weight
Sample 1 (beta glucan) 0.3 % of the weight
Methyl salicylate 0.2 % of the weight
Isoeugenol 0.05 % of the weight
Perfume 0.02 % of the weight
Hydroxyethyl cellulose (Mw=1 million) **
Total 100.0 % of the weight

[0092]

Example 21

The troches B for the mouths of the presentation shown below were manufactured.
[Combination]

Milk sugar 97.0 % of the weight
P. O.E (60) monostearate 0.2 % of the weight
Sodium lauryl sulfate 0.05 % of the weight
Chlorhexidine gluconate 0.02 % of the weight
Stevia extract 0.2 % of the weight
Sample 2 (R-mevalonic acid) 0.3 % of the weight
Methyl salicylate 0.2 % of the weight
Isoeugenol 0.05 % of the weight
Perfume 0.02 % of the weight
Hydroxyethyl cellulose (Mw=1 million) **
Total 100.0 % of the weight

[0093]

Example 22

The troches C for the mouths of the presentation shown below were manufactured.
[Combination]

Milk sugar 97.0 % of the weight
P. O.E (60) monostearate 0.2 % of the weight
Sodium lauryl sulfate 0.05 % of the weight
Chlorhexidine gluconate 0.02 % of the weight
Stevia extract 0.2 % of the weight
Sample 1 (beta glucan) 0.15 % of the weight
Sample 2 (R-mevalonic acid) 0.15 % of the weight
Methyl salicylate 0.2 % of the weight
Isoeugenol 0.05 % of the weight
Perfume 0.02 % of the weight
Hydroxyethyl cellulose (Mw=1 million) **
Total 100.0 % of the weight

[0094]

[Clinical trial]

the tooth paste of the above-mentioned Examples 10-13 -- respectively -- five test subjects -- fixed time -- toothbrushing of the following conditions was performed. Specifically, toothbrushing was performed for one month after three days and every meal. Before and after this examination, the effect was evaluated about the following test item.

[0095]

[Examination 1] Evaluation of dental caries relevant factors

(1) Measurement of the amount of salivation

Measurement of a test subject's amount of salivation was performed as follows. The test subject was first sat on erection and paraffin was made to give and digest. Saliva was made to swallow once in 30 seconds, for 5 minutes after immediately after [the], digesting, continuously, the test tube with a graduation was made to breathe out saliva via a funnel, and the amount of salivation for 5 minutes was measured. A result is shown in Table 1. as for ++, not less than 30% of increase was observed for the amount of salivation -- it means that 0 decreased that not less than +5% - less than 30% of increase was observed, and - decreased more mostly than 5% less than **5% of increase and decrease.

[0096]

[Table 1]

Table 1

被験者	練歯磨A	練歯磨B	練歯磨C	練歯磨D
A	++			
B	+			
C	+			
D	+			
E	++			
F		+		
G		0		
H		+		
I		+		
J		++		
K			++	
L			++	
M			++	
N			+	
O			++	
P				+
Q				++
R				+
S				++
T				+

[0097]

(2) Measurement of buffer capacity of saliva

Buffer capacity of saliva was performed using measurable Dentobuff Strip (product made from MORIMURA, Inc.). Dentobuff Strip If it depends, buffer capacity of saliva can be evaluated to four steps. First, concrete measurement took the saliva sample with the pipette, dropped it on the strip, and compared the color and color chart of the strip 5 minutes afterward. In this kit, the buffer capacity of saliva is classified into descending at **** and a blue, green, and yellow level. A result is shown in Table 2.

[0098]

[Table 2]

Table 2

被験者	練歯磨A		練歯磨B		練歯磨C		練歯磨D	
	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後
A	黄	青						
B	緑	即青						
C	緑	青						
D	緑	青						
E	緑	即青						
F			黄	青				
G			緑	緑				
H			緑	青				
I			緑	青				
J			緑	即青				
K					黄	青		
L					緑	即青		
M					緑	即青		
N					緑	即青		
O					緑	即青		
P							黄	青
Q							緑	青
R							緑	青
S							緑	即青
T							緑	青

[0099]

(3) Measurement of the number of microorganism of mutans streptococci

Number of microorganism of mutans streptococci in the mouth was performed using the

Dentocult-SM kit (product made from MORIMURA, Inc.). Dentocult-SM is an examination culture medium which can count the number of microorganism of mutans streptococci in saliva here. First, the strip which the culture medium which added the bacitracin lock in a kit was made to rotate on a tongue was put in, and it cultivated for two days at 37 **. mutans streptococci, On the strip, it appeared as a blue colony, and the model chart was compared with the density of the colony on a strip, about, 0 and 100,000 levels were judged for zero piece, and ** and 1 million pieces were judged [the number of microorganism in 1 ml of saliva] for 0 and 500,000 pieces as x, respectively.

[0100]

[Table 3]

Table 3

被験者	練歯磨A		練歯磨B		練歯磨C		練歯磨D	
	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後
A	×	○						
B	△	○						
C	△	○						
D	△	○						
E	△	○						
F			×	△				
G			△	○				
H			△	○				
I			△	△				
J			△	○				
K					×	○		
L					△	○		
M					△	○		
N					△	◎		
O					△	◎		
P							×	○
Q							△	○
R							△	○
S							△	○
T							△	○

[0101]

(4) Measurement of the number of microorganism of Lactobacillus

Measurement of the number of microorganism of Lactobacillus in the mouth was performed

using the Dentocult-LB kit (product made from MORIMURA, Inc.). Here, Dentocult-LB is an examination culture medium which can count the number of microorganism of Lactobacillus in saliva. First, the saliva sample was passed to both sides of the slide with which the culture medium was impregnated into the kit, and it cultivated for four days at 37 **. Lactobacillus appeared as a white colony on the slide, compared the model chart with the density of the colony on a slide, and judged the number of microorganism.

[0102]

A result is shown in Table 4. The number of microorganism in front and 1 ml of saliva means about 1000 pieces (O shows), 10,000 pieces (O shows), 100,000 pieces (** shows), and each 1 million level (x shows), respectively.

[0103]

[Table 4]

Table 4

被験者	練歯磨A		練歯磨B		練歯磨C		練歯磨D	
	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後
A	×	○						
B	×	○						
C	△	○						
D	△	○						
E	△	○						
F			×	△				
G			×	○				
H			△	○				
I			△	△				
J			△	○				
K					×	○		
L					×	◎		
M					△	○		
N					△	○		
O					△	◎		
P							×	○
Q							×	○
R							△	○
S							△	○
T							△	○

[Examination 2] : Measurement of the dental bacteria Candida

The number of microorganism of Candida in the mouth was counted using Oricult-N (product made from MORIMURA, Inc.). The saliva sample extracted to both sides of the slide which applied the Nickerson culture medium was passed, and it cultivated for two days at 37 **. Candida appeared as a brown colony on the slide, compared the model chart with the density of the colony on a slide, and judged the number of microorganism.

[0105]

A result is shown in Table 5. The number of microorganism in front and 1 ml of saliva means about 1000 pieces (O shows), 10,000 pieces (O shows), 100,000 pieces (** shows), and each 1 million level (x shows), respectively.

[0106]

[Table 5]

Table 5

被験者	練歯磨A		練歯磨B		練歯磨C		練歯磨D	
	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後
A	×	○						
B	△	○						
C	△	○						
D	△	○						
E	△	○						
F			×	△				
G			△	○				
H			△	△				
I			△	○				
J			△	○				
K					×	○		
L					△	○		
M					△	○		
N					△	◎		
O					△	◎		
P							×	○
Q							△	○
R							△	○
S							△	○
T							△	○

[Examination 3] : Evaluation of periodontosis relevant factors
Porphyromonas gingivalis called main disease germ of adult nature periodontitis, It investigated by the periodontosis original bacillus diagnostic drug (a PERIO check, the Sunstar, Inc. make) which detects specifically the enzyme in which it produces Treponema denticola and Bacteroides forsythus. First, the paper point inserted in the deepest part of the pariodontal pocket for 30 seconds was directly thrown in in the vial containing a substrate and a color source object agent, and the enzyme solution was added. At 37 **, for 15 minutes, after incubating, the peptidase activity of these periodontosis original bacillus origin was measured, measuring the grade of blue change with a standard color tone (color sample).

[0108]

A result is shown in Table 6. (-) means negativity among front, (+) means a positivity, and (++) means a most positive.

[0109]

[Table 6]

Table 6

被験者	練歯磨A		練歯磨B		練歯磨C		練歯磨D	
	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後
A	++	-						
B	+	-						
C	+	-						
D	+	-						
E	+	-						
F			++	+				
G			+	-				
H			+	-				
I			+	-				
J			+	-				
K					++	-		
L					+	-		
M					+	-		
N					+	-		
O					+	-		
P							++	-
Q							+	-
R							+	-
S							+	-
T							+	-

[0110]

[Effect of the Invention]

According to this invention, glucosyltransferase inhibitor, plaque formation depressant and

gingivitis which have the outstanding performance and/or a periodontosis depressant, the agent for the mouths which added them further and gave the caries prophylactic action, caries preventive, ingesta, etc. can be provided.

Claim(s)]

[Claim 1]

Glucosyltransferase inhibitor containing beta glucan and/or mevalonic acid as an active principle.

[Claim 2]

A plaque formation depressant containing beta glucan and/or mevalonic acid as an active principle.

[Claim 3]

A gingivitis depressant and/or a periodontosis depressant containing beta glucan and/or mevalonic acid as an active principle.

[Claim 4]

The glucosyltransferase inhibitor according to claim 1 to 3, a plaque formation depressant, a gum salt depressant, and/or a periodontosis depressant whose beta glucan is of the grain origin, the microorganism origin, and/or the basidiomycetes origin.

[Claim 5]

An agent for the mouths containing a kind chosen from a group of the glucosyltransferase inhibitor according to claim 1 to 4, a plaque formation depressant, a gingivitis depressant, and a periodontosis depressant, or two sorts or more.

[Claim 6]

Dental caries preventive or dental caries prevention nature ingesta containing a kind chosen from a group of the glucosyltransferase inhibitor according to claim 1 to 4, a plaque formation depressant, a gingivitis depressant, and a periodontosis depressant, or two sorts or more.

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-51603

(P2004-51603A)

(43) 公開日 平成16年2月19日(2004.2.19)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 31/191
A61K 31/716
A61P 1/02
A61P 43/00

F 1

A61K 31/191
A61K 31/716
A61P 1/02
A61P 43/00

1 1 1

テーマコード(参考)

4C086
4C206

審査請求 未請求 請求項の数 6 O.L. (全 27 頁)

(21) 出願番号

特願2002-214843 (P2002-214843)

(22) 出願日

平成14年7月24日 (2002.7.24)

(71) 出願人

000000387

旭電化工業株式会社

東京都荒川区東尾久7丁目2番35号

(72) 発明者

杉山 宏

東京都荒川区東尾久7丁目2番35号

旭電化工業株式会社内

(72) 発明者

橋 和文

東京都荒川区東尾久7丁目2番35号

旭電化工業株式会社内

(72) 発明者

東海林 義和

東京都荒川区東尾久7丁目2番35号

旭電化工業株式会社内

Fターム(参考)

4C086 AA01 AA02 EA20 MA01 MA02
MA57 NA14 ZA67 ZC20

4C206 AA01 AA02 DA07 MA01 MA02

MA77 NA14 ZA67

(54) 【発明の名称】口腔用剤

(57) 【要約】

【課題】安全性が高い天然物を原料とし、優れた性能を有する新規なグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎及び/または歯周病抑制剤、さらにはこれらを添加して、う食予防作用を付与した口腔用剤、う食予防剤、飲食物等を提供すること。

【解決手段】本発明は、 β グルカン及び/またはメバロン酸を有効成分として含有することを特徴とする、グルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎及び/または歯周病抑制剤、さらにはこれらを添加して、う食予防作用を付与した口腔用剤、う食予防剤、飲食物である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

βグルカン及び／またはメパロン酸を有効成分として含有することを特徴とするグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤。

【請求項2】

βグルカン及び／またはメパロン酸を有効成分として含有することを特徴とするフラーク形成抑制剤。

【請求項3】

βグルカン及び／またはメパロン酸を有効成分として含有することを特徴とする、歯肉炎抑制剤及び／または歯周病抑制剤。

10

【請求項4】

βグルカンが、穀物由来、微生物類由来及び／または担子菌類由来である請求項1～3記載のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉塩抑制剤及び／または歯周病抑制剤。

【請求項5】

請求項1～4記載のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤の群から選ばれる一種または二種以上を含有することを特徴とする口腔用剤。

【請求項6】

請求項1～4記載のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤の群から選ばれる一種または二種以上を含有することを特徴とする、う食予防剤またはう食予防性飲食物。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、う蝕の原因となるグルカンを合成する酵素・グルコシルトランスフェラーゼの活性を阻害して虫歯の発生を防ぐ作用があるグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、口腔内微生物の生育場所となるフラークの形成を抑制して歯周病を防ぐ作用があるフラーク形成抑制剤、歯肉塩、歯周病抑制剤ならびにう蝕予防作用を付与した口腔用剤及び飲食物に関するものである。また、この明細書では、人が飲食する物だけでなく、う蝕を起こすことがある家畜や愛玩動物の飼料または餌も包含する意味で飲食物という。

30

【0002】

【従来の技術】

う蝕の発生には口腔内の微生物、特にストレプトコッカス・ミュータンスが産生する酵素・グルコシルトランスフェラーゼが関与している。すなわち、口腔内に残った飲食物中のショ糖の一部がグルコシルトランスフェラーゼの作用によって水不溶性かつ付着性の強いグルカンに変化し、それが口腔内微生物と共に歯の表面に付着してフラーク（歯垢）を形成する。そして、歯垢内の微生物が食物中の糖を代謝して酸を作り、この酸が歯のエナメル質を脱灰し侵食するのがう蝕である。

40

【0003】

したがって、う蝕を防ぐには、歯の表面に付着した歯垢を歯磨き等を用いて除くだけでなく、口腔におけるストレプトコッカス・ミュータンスの増殖やグルコシルトランスフェラーゼの作用を阻害することによってグルカンの生成を防止し、ひいてはフラークが生じないようにするのが最も有効である。

【0004】

このような観点から、近年、グルコシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する物質やフラーク形成を抑制する物質を含有させることにより、う蝕予防作用を付与した口腔用剤や飲食物が提供されるようになった。このような用途に適したものとして従来知られているグルコシルトランスフェラーゼ阻害物質は、ムタステイン、生薬タンニン類、エラグ酸、緑茶ポリフェノール、ウーロン茶抽出物等である。また、口腔衛生上において、飲食物の残

50

や各種微生物の繁殖など不潔な状態により生じる歯肉炎や歯槽膿漏などの歯周病を予防もしくは治療のためには唾液の分泌を促進させたり、エタノールや各種殺菌剤あるいは抗炎症剤等の使用があるが、その性能は十分とはいえないかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、安全性が高い天然物を原料とし、優れた性能を有する新規なグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎及び/または歯周病抑制剤、これらにはこれらを添加して、う蝕予防作用を付与した口腔用剤、う蝕予防剤、飲食物等を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意検討を重ねた結果、 β グルカンとメバロン酸が、う蝕予防作用、歯周病予防作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち本発明は、 β グルカン及び/またはメバロン酸を有効成分として含有することを特徴とするグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤を提供するものである。

【0008】

また本発明は、 β グルカン及び/またはメバロン酸を有効成分として含有することを特徴とするフラーク形成抑制剤を提供するものである。

【0009】

また本発明は、 β グルカン及び/またはメバロン酸を有効成分として含有することを特徴とする、歯肉炎抑制剤及び/または歯周病抑制剤を提供するものである。

【0010】

また本発明は、 β グルカンが、穀物由来、微生物類由来及び/または担子菌類由来である前記グルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤及び/または歯周病抑制剤を提供するものである。

【0011】

また本発明は、前記グルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤の群から選ばれる一種または二種以上を含有することを特徴とする口腔用剤を提供するものである。

【0012】

また本発明は、前記グルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤の群から選ばれる一種または二種以上を含有することを特徴とする、う食予防剤またはう食予防性飲食物を提供するものである。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明でいう、 β グルカンは多糖類の一種であり、1-2- β -D-グルコピラノース結合、1-3- β -D-グルコピラノース結合、1-4- β -D-グルコピラノース結合、1-6- β -D-グルコピラノース結合のうちの少なくとも2種類以上の結合を有し、穀物由来の β グルカン、微生物類由来の β グルカン、担子菌類由来の β グルカンの群から選ばれる一種又は二種以上が好ましい例として挙げられる。

【0014】

穀物由来の β グルカンについて説明すると、穀物としては、イネ科植物が好ましい。イネ科植物の例としては、米類、小麦類、トウモロコシ類、モロコシ類、ヒエ類、アワ類、キビ類、大麦類、オーツ麦類(カラス麦類)、ライ麦類等の穀類を挙げることができる。特にこれらイネ科植物から抽出によって得られた β グルカンが好ましい。本発明では、抽出によって得られた β グルカンを抽出 β グルカンともいう。

【0015】

このイネ科植物から抽出された β グルカンは、その抽出方法に特に制限はなく、抽出原料となるイネ科植物に、抽出溶媒を添加し抽出すればよい。また、固液分離された場合の抽

10

20

30

40

50

出液そのもの、あるいは、抽出液より公知の方法で抽出された β グルカンを濃縮した液体や固体状のもの、あるいは、抽出液より公知の方法で精製し純度を上げた液体や固体状のもの等、いずれの製造方法で得たものでも、いずれの形態のものでも、いずれの純度のものでも使用可能である。もちろん β グルカン以外の抽出された成分が混合していても何ら問題はない。本発明では、これらを全イネ科植物から抽出された β グルカンという。

【0016】

抽出には、植物全体を原料とするが、 β グルカンの含有量の比較的高い種子を用いるのが好ましい。全体を粉碎したもの（全粒粉）をはじめ、穀類の精製工程で得られる糠、フスマ、麦芽、芽、乳部位のいずれを用いてもよい。好ましくは大麦類やオーツ麦類の全粒粉や穀粒を外周部より精した乳部分やその際発生する糠、米糠、小麦やトウモロコシ類のフスマや芽等であり、更に好ましくは大麦類やオーツ麦類の全粒粉や穀粒を外周部より精した乳部分やその際発生する糠である。

10

【0017】

また、イネ科植物から抽出された β グルカンは、1-2- β -D-グルコピラノース結合、1-3- β -D-グルコピラノース結合、1-4- β -D-グルコピラノース結合、1-6- β -D-グルコピラノース結合を少なくとも2種類以上有する β グルカンが好ましく、1-3、1-4- β -D-グルコピラノース結合よりなる β グルカンを含有することが好ましい。

【0018】

β グルカンのイネ科植物からの抽出方法を説明すると、イネ科植物中の β グルカンは、水溶性高分子として水溶液として溶解させることができ、例えばイネ科植物の穀類粉末に水、温水、热水あるいは塩溶液、更には酸、アルカリ性の水溶液、有機溶媒等を用いて、対粉2~100倍量の溶媒にて任意の時間、任意の温度で抽出することができる。更に抽出液を固液分離して β グルカンを得ることができる。これらの中でも、水、温水又は热水で抽出された β グルカンが好ましく、温度80℃以下4℃以上の温水で抽出された β グルカンがより好ましい。更に抽出時に抽出促進剤等を加えてもよい。

20

【0019】

具体的には、大麦から高分子量の β グルカンを得る方法としては、例えば、多ろう質大麦を原料とし、水抽出により製造する方法（特公平4-11197号公報）、あるいは、大麦、オーツ麦を原料として、アルカリ抽出、中和、アルコール沈殿により、重量平均分子量10万~100万の β グルカンを得る方法（特公平6-83652号公報）、精歩留まり82%以下の大麦糠類を原料として、80~90℃の热水にて β グルカンを抽出する方法（特開平11-225706号公報）等で得られた β グルカン、またこれらの製造方法で得られた β グルカンを更に公知の方法で低分子化 β グルカンとしたもの。例えば低分子化の方法としては、公知である多糖類の加水分解反応のいずれもが利用可能である。例えば、水溶性多糖類は、酸存在下に加圧加熱により加水分解することができるが、これを利用して低分子化することができる。また、酵素による加水分解反応を利用した低分子化も有効で、酵素としては、1,3- β グルカナーゼ等を用いることができる。更にまた、WO98/13056号公報、特開2002-97203号公報等の方法により、原料穀物から直接抽出して得た β グルカンも用いることができる。また、特開2002-105108号公報に記載の抽出促進剤等を使用してもよい。

30

【0020】

本発明に用いられる穀物由来の β グルカンは、高分子体で、いずれの重量平均分子量を持つ β グルカンも使用可能であるが、分子量の低下と共に水溶性が増すため、分子量800万以下、好ましくは50万以下、更に好ましくは10万以下のものがよい。例えばイネ科植物から抽出して得た β グルカンは、水溶性が良くなるように、公知の方法で低分子化してもよく、直接低分子量の β グルカンを抽出してもよい。

40

【0021】

微生物類由来の β グルカンについて説明すると、微生物類は、細胞自身がその細胞壁に多量の β グルカンを含有しており、微生物類をそれぞれの増殖培地に接種し菌体を増殖させ

50

ところで得られる培養細胞をそのまま用いることができる。また、培養細胞を破碎し内容物を除去して得られた培養細胞壁残渣、あるいは、培養細胞または培養細胞を破碎し内容物を除去して得られた培養細胞壁残渣より抽出された β グルカンをそのまま、あるいは精製したもののはずれでも用いることができるが、抽出された β グルカンを用いることが好みしい。

【0022】

また、菌体外に分泌生産された β グルカンを利用するのも可能であり、培養終了後の培養液をそのまま、あるいは培養液から β グルカンを単離・精製操作を行った後の β グルカンを用いることができるが、培養液から β グルカンを単離・精製操作を行なった後の β グルカンを用いるのが好みしい。

10

【0023】

微生物類由来の β グルカンは、培養細胞または培養細胞を破碎し内容物を除去して得られた培養細胞壁残渣より抽出された β グルカンをそのまま、あるいは精製して用いるのが好みしく、さらに、微生物類の菌体外に分泌生産された β グルカンを培養液とともに、あるいは培養液から精製したもの用いるのが最も好みしい。

【0024】

微生物由来の β グルカンを得るに適した微生物類は、従来より食用に供せられている微生物類が安全性が高く適している。すなわち、酵母菌、乳酸菌、納豆菌、酢酸菌、麹菌、クロレラやスピルリナなどの藻類、アウレオバシジウム (*Aureobasidium*) 属の微生物類である。

20

【0025】

酵母菌としては、ビール、焼酎、日本酒、ワイン、ウイスキーなどのアルコール醸造や製パン工程で使用されるサッカロマイセス (*Saccharomyces*) 属に分類される酵母類や圧搾パン酵母、醤油醸造で使用される酵母類、微生物蛋白質生産に使用されるキャンディダ (*Candida*) 属などが挙げられる。

【0026】

乳酸菌としては、菌のラクトバシラス (*Lactobacillus*) 属やビフィドバクテリウム (*Bifidobacterium*) 属、球菌のロイコノストック (*Leuconostoc*) 属、ペディオコッカス (*Pediococcus*) 属、ストレプトコッカス (*Streptococcus*) 属、ラクトコッカス (*Lactococcus*) 属が通常使用されるが、その他、エンテロコッカス (*Enterococcus*) 属、バゴコッカス (*Vagococcus*) 属、カルノバクテリウム (*Carnobacterium*) 属、アエロコッカス (*Aerococcus*) 属、テトラゲノコッカス (*Tetragenococcus*) 属の乳酸菌を利用することができます。具体的な乳酸菌株としては、ラクトバシルスブルガリス (*Lactobacillus bulgaricus*)、ラクトバシルスヘルベティカス (*L. helveticus*)、ラクトバシルスアシドフィルス (*L. acidophilus*)、ラクトバシルスラクティス (*L. lactis*)、ラクトバシルスカゼイ (*L. casei*)、ラクトバシルスブレビス (*L. brevis*)、ラクトバシルスプランタラム (*L. Plantarum*)、ラクトバシルスサケ (*L. sake*)、ストレプトコッカスサーモフィルス (*Streptococcus thermophilus*)、ストレプトコッカスラクティス (*S. lactis*)、ストレプトコッカスクレモリス (*S. cremoris*)、ビフィドバクテリウムロンガム (*Bifidobacterium longum*)、ビフィドバクテリウムビフィダム (*B. bifidum*)、ビフィドバクテリウムブレーベ (*B. breve*)、ビフィドバクテリウムインファンティス (*B. infantis*)、ロイコノストッククレモリス (*Leuconostoc cremoris*)、ロイコノストックメセンテロイデス (*Ln. mesenteroides*)、ロイコノストックオエノス (*Ln. oenos*)、ペディオコッカスアシディラクティシ (*Pediococcus acidilactici*)、ペディオコッカスセレビシエ (*P. cerevisiae*)、ペディオコッカスペントサセウス (*P. pentosaceus*) など従来使用されている乳酸菌の

30

40

50

1種類または2種類以上を使用できる。これらは単品で使用してもよく、2種類以上を共生させてもよい。またビフィドバクテリウム菌の培養とその他乳酸菌の培養を別々に培養し混合してもよい。

【0027】

アウレオバシジウム (*Aureobasidium*) 属に属する微生物としては、当該微生物を培養することによって菌体外に β 結合を有するグルコース重合体を生産する菌株であるならばいずれでもよく、その例としてはアウレオバシジウムフルランス (*Aureobasidium Pullulans*) の菌株であり、具体的にはIFO 4466、IFO 6358、IFO 7757、ATCC 9348、ATCC 8092、ATCC 438028 等を用いることができる。

10

【0028】

その他、納豆菌のバシルス (*Bacillus*) 属菌株、酢酸菌であるアセトバクター (*Acetobacter*) 属の菌株、麹菌類であるアスペルギルス (*Aspergillus*) 属、ペニシリウム (*Penicillium*) 属、クロレラやスピルリナなどの藻類、乾燥クロレラ粉末、フルランを菌体外に分離生産することが知られているアウレオバシジウム (*Aureobasidium*) 属の菌株、その他食品添加物として使用される増粘多糖類を生産することが知られているキサントモナス (*Xanthomonas*) 属、アエロモナス (*Aeromonas*) 属、アゾトバクター (*Azotobacter*) 属、アルカリゲネス (*Alcaligenes*) 属、エルウィニア (*Erwinia*) 属、エンテロバクター (*Enterobacter*) 属、スケレロティウム (*Sclerotium*) 属、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属、アグロバクテリウム (*Agrobacterium*) 属、マクロホモフシス (*Macrophomopsis*) 属の菌株を挙げることができる。

20

【0029】

担子菌類由来の β グルカンについて説明すると、担子菌類は、子実体や菌糸が塊状に集合した菌核に多量の β グルカンを含有しており、微粉碎したもの、あるいは、粉碎物から抽出された抽出物、あるいは抽出物から β グルカンを精製したもの、などのいずれも担子菌類由来の β グルカンとして使用できる。また、担子菌類の胞子を発芽させ、菌糸体をそれぞれの増殖培地に接種し菌体を増殖させることで得られる培養細胞をそのまま用いることができる。あるいは、培養細胞を破碎し内容物を除去して得られた培養細胞壁残渣、あるいは、菌糸体培養細胞または菌糸体培養細胞を破碎し内容物を除去して得られた細胞壁残渣より抽出された β グルカンをそのまま、あるいは精製したものなど、いずれも担子菌類由来の β グルカンとして用いることができる。また、菌体外に分離生産された β グルカンを利用する場合は、培養液をそのまま、あるいは、培養後の培地より分離・精製された β グルカンを担子菌由来の β グルカンとして用いることができる。

30

【0030】

これらのうち、子実体や菌核を微粉碎し、それから抽出した β グルカンをそのまま、あるいは精製して、菌糸体培養細胞あるいは、菌糸体培養細胞を破碎し内容物を除去して得られた細胞壁残渣より抽出された β グルカンをそのまま、あるいは精製して用いるのが好ましい、さらに、菌体外に分離生産された β グルカンを培養液とともに、あるいは、培養液から精製したもの用いるのがさらに最も好ましい。

40

【0031】

担子菌類としては栽培品種が最も好ましいが、商業生産に供せられない端子菌類からの β グルカンも本発明に利用することができる。例としては、アガリクス・プラゼイ、アミガサタケ、アミタケ、エゾハリタケ、エノキタケ、カンゾウタケ、キクラゲ、キヌガサタケ、クリタケ、サケツバタケ、ササクレヒトヨタケ、サンゴハリタケ、シイタケ、ショウロ、シロキクラゲ、シロタモギタケ、スギヒラタケ、タモギタケ、チョレイマイタケ、ツバヒラタケ、冬中夏草、ナメコ、ナラタケ、ナラタケモドキ、ニオウシメジ、ニカワウロコタケ、ニカワハリタケ、ヌメリスギタケ、ヌメリスギタケモドキ、ハツタケ、ヒラタケ、ブクリョウ、フクロタケ、ブナシメジ、ブナハリタケ、ホンシメジ、マイタケ、マス

50

タケ、マツオウジ、マッシュルーム、マツタケ、マンネンタケ、ムキタケ、ムラサキシメジ、ヤマドリタケ、ヤマブシタケ、ヤナギマツタケなどが挙げられる。

【0032】

微生物類や担子菌類の細胞壁残渣を β グルカンとして単離する方法は、培養した微生物菌類や培養した菌糸体あるいは栽培した菌核や子実体に適当量の溶媒を加え、自己消化あるいは加水分解酵素の添加により細胞壁の一部を破壊し内容物を流去させて、残渣成分を回収することで細胞壁残渣を β グルカンとして単離することができる。また、フレンチプレスや超音波破碎機などの物理的力により微生物菌類や担子菌類の細胞にダメージを与え一部を破壊し、内容物を除去し、残渣を回収することで β グルカンとして得ることができます。

10

【0033】

微生物類、担子菌類の β グルカンの抽出方法は、特に制限はなく、抽出原料となる微生物類、担子菌類に、抽出溶媒を添加し抽出すればよい。抽出溶媒は、水、塩溶液、酸水溶液、アルカリ水溶液、有機性溶媒、などの一種又は二種以上の混合溶媒などを用いることができる。また細胞壁を分解する酵素を併用することで抽出効率を高めることができる。抽出物は、固液分離された場合の抽出液そのもの、あるいは、抽出液より公知の方法で抽出された β グルカンを濃縮した液体や固体状のもの、あるいは、抽出液より公知の方法で精製し純度を上げた液体や固体状のもの等、いずれの製造方法で得たものでも、いずれの形態のものでも、いずれの純度のものでも使用可能である。もちろん β グルカン以外の抽出された成分が混合していても何ら問題はない。本発明では、これらを全て微生物類、担子菌類から抽出された β グルカンという。更に、 β グルカンの微生物類、担子菌類からの抽出方法を説明すると、本発明に係る β グルカンは、水溶性高分子として水溶液として溶解させることができ、例えば担子菌であり、一般に市販されているキノコを乾燥させ、粉碎した粉末に水、温水、熱水あるいは塩溶液、更には酸、アルカリ性の水溶液、有機溶媒等を用いて、対粉2~100倍量の溶媒にて任意の時間、任意の温度で抽出することができる。更に抽出液を固液分離して β グルカンを得ることができる。これらの中でも、水、温水又は熱水で抽出された β グルカンが好ましく、温度80°C以下4°C以上の温水で抽出された β グルカンがより好ましい。更に抽出時に酵素溶液などの抽出促進剤等を加えてもよい。

20

【0034】

また、微生物類、担子菌類由来の β グルカンは、1-2- β -D-グルコピラノース結合、1-3- β -D-グルコピラノース結合、1-4- β -D-グルコピラノース結合、1-6- β -D-グルコピラノース結合を少なくとも2種類以上有する β グルカンが好ましく、特に1-3- β -D-グルコピラノース結合、1-4- β -D-グルコピラノース結合よりなる β グルカン、あるいは、1-3- β -D-グルコピラノース結合、1-6- β -D-グルコピラノース結合よりなる β グルカン、あるいは、1-3- β -D-グルコピラノース結合、1-4- β -D-グルコピラノース結合、1-6- β -D-グルコピラノース結合よりなる β グルカンを含有することが好ましい。

30

【0035】

本発明に用いられる β グルカンは水溶性のものが特に好ましい。う蝕の発生には口腔内の微生物、特にストレプトコッカス・ミュータンスが産生する酵素・グルコシルトランスフェラーゼが関与しており、口腔内に残った飲食物中のショ糖の一部がグルコシルトランスフェラーゼの作用によって水不溶性かつ付着性の強いグルカンに変化し、それが口腔内微生物と共に歯の表面に付着してフラーク(歯垢)を形成することがわかっている。本発明で用いられる β グルカンは、この口腔内での、水不溶性かつ付着性の強いグルカンの生成を抑える効果があると考えられる。

40

【0036】

本発明に用いられる微生物類または担子菌類由来 β グルカンは、高分子体で、いずれの重量平均分子量を持つ β グルカンも使用可能であるが、分子量の低下と共に水溶性がよくなるため、分子量300万以下、好ましくは50万以下、更に好ましくは10万以下のもの

50

がよい。微生物類または担子菌類から得た β -グルカンは、水溶性が良くなるように、公知の方法で低分子化してもよく、直接低分子量の β -グルカンを抽出してもよい。

【0037】

次にメバロン酸について説明する。本発明でいうメバロン酸とは、自然界において、極めて多くの生物のイソプレノイド関連物質合成代謝に関与しているが、そのラクトン型をとったものがメバロノラクトンであり、メバロノラクトンは水溶液中ではメバロン酸として存在する。本明細書では、メバロン酸とメバロノラクトンは同義語として扱う。

【0038】

メバロン酸の大量生産の方法としては例えば、微生物から生産する方法が知られており（特公平7-89938号公報、特公平7-89939号公報、特公平7-89940号公報、特公平7-51068号公報、特許第2768782号公報等参照）、この方法では、天然型であるR-メバロン酸が得られる。

10

【0039】

また、化学合成によって得られたメバロン酸には2種の光学異性体、R-メバロン酸及びS-メバロン酸が存在するが、本発明では、これらのラセミ体をそのまま使用することができ、また、天然型のR-メバロン酸のみを分割して使用することもできる。もちろんS-メバロン酸のみを分割して使用することも可能である。

【0040】

本発明で用いられるメバロン酸は、生体への適合性や安全性の点から天然型のR-メバロン酸が好ましい。

20

【0041】

また、本発明ではメバロン酸として、メバロン酸の1価若しくは2価の金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム等の塩、あるいは、アルコール類、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、ブチルアルコール、プロピレンジコール、グリセリン、イソプロピルアルコール等とのエステルを使用することもできる。塩においてはR-メバロン酸塩及びS-メバロン酸塩が存在し、エステルにおいてはR-メバロン酸エステル及びS-メバロン酸エステルが存在し、これらのラセミ体もそのまま使用できるが、生体への適合性や安全性の点から天然型のR-メバロン酸塩及びR-メバロン酸エステルが好ましい。

30

【0042】

本発明のグルコシルトランスクレオマー阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤は、前述したような、 β -グルカン、メバロン酸を有効成分として含有する。それぞれ、有効成分として、単独で配合してもよいが、併用することにより更に相乗効果が期待できる。その含有量は、特に限定されないが、 β -グルカンの場合、グルコシルトランスクレオマー阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤それぞれの全量に0.01～100重量%が好ましい。メバロン酸の場合、あるいは β -グルカンとメバロン酸を併用する場合も、それぞれ、グルコシルトランスクレオマー阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤それぞれの全量に0.01～100重量%が好ましい。

【0048】

40

本発明によるグルコシルトランスクレオマー阻害剤には、 β -グルカン、メバロン酸以外に、他の公知のグルコシルトランスクレオマー阻害物質、任意の助剤、賦形剤、溶液として利用に供するための水または有機溶剤等を含有させることができる。同様に本発明のフラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤には、 β -グルカン、メバロン酸以外に、他の公知のフラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤、任意の助剤、賦形剤、溶液として利用に供するための水または有機溶剤等を含有させることができる。本発明のグルコシルトランスクレオマー阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤は、単独、もしくは二種以上混合してもよい。

【0044】

本発明によるグルコシルトランスクレオマー阻害剤やフラーク形成抑制剤は、口腔用剤に

50

添加して、その作用を口腔におけるグルカン生成の防止とフラーク形成の抑制に利用することができます。また、歯肉炎抑制剤や歯周病抑制剤は、口腔剤に添加して、歯肉炎、歯周病の抑制に利用することができます。

【0045】

添加対象として適當な口腔用剤の例としては、各種歯磨き類、マウスウォッシュ、トローチ、チューブインガム、口腔用パスタ、歯肉マッサージクリーム、うがい剤、口中清涼剤等がある。

【0046】

本発明のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤の添加により他の口腔用剤構成成分や口腔用剤製造法が制限されることはなく、他の構成成分や添加剤の例としては、たとえばリン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、アルミノシリケート、無水ケイ酸、レジン等の研磨剤；長鎖アルキル硫酸ナトリウム、ラウリルスルホ酢酸ナトリウム、ラウリルジエタノールアミド、ショ糖脂肪酸エステル等の界面活性剤；CMC、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸塩、カラギーナン、アラビアガム、ポリビニルアルコール等の粘結剤；ポリエレンジリコール、ソルビトール、グリセリン、アロビレンジリコール等の粘剤；サッカリン、ステビオサイド類、グリチルリチン酸、ソーマチン、アスパルテーム等の甘味剤；デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム等の防腐剤；メントール、カルボン、オイゲノール、アнетール、ハッカ油、スペアミント油、ペペーミント油、ユーカリ油、ジンジャー油、アニス油等の香料；各種色素等、口腔用剤製造に通常使用される原料を製品の種類や用途に応じて任意に選択し、常法により製造することができます。

10

20

【0047】

また、口腔用剤に、他の公知のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤を併用してもよく、さらに、ストレプトコッカス・ミュータンスに対して有効な抗菌剤を添加してもよい。任意の抗炎症剤、抗菌剤、消臭剤等を添加することにより、口腔用剤として一層すぐれたものを提供することもできる。添加可能な抗炎症剤の例としては、アセンヤク、カンゾウ、ウワウルシ、オウゴン、コウキ、サイコ、サンザシ、シソ、シャクヤク、ソウハクヒ、キョウニン、タイソウ、チョウジ、トウニン、ニクズク、ホタント、クワの葉等の抽出物；アズレン、アラントイン、ウルソール酸、オレアノール酸、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸またはその誘導体；トコフェロール、トラネキサム酸等を挙げることができ、また、添加可能な抗菌剤の例としては、ゴバイシ、サイシン、サンショ、ショウキョウ、ティル、タイム、ローズマリー、油溶性甘草エキス等の抽出物；アスコルビン酸、ムタスティン、フミン酸、リノール酸、リノレン酸等を挙げることができます。さらに、併用可能な消臭剤の例としては、アマチャ、ウイキョウ、ウラジロガシ、ケイヒ、コショウ、メース、セージ、シソ、イチョウ、カキ葉、緑茶、ウーロン茶、トウガラシ、タマリンドハスク等の抽出物；ロジン、カキ渋、アクチヅル、クロロフィリン誘導体、エラグ酸、クロルヘキシジン、メイラード反応物等を挙げることができます。

30

【0048】

本発明のβグルカン及び/またはメバロン酸を有効成分とする、グルコシルトランスフェラーゼ阻害物質、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤は、実用濃度では容易に水に溶ける。したがって、これを口腔用剤特に水性口腔溶剤に配合するのに特に困難な点はない。その好適添加率は活性の強さや添加対象物によって異なるが、口腔用剤全量に対して、有効成分であるβグルカンとメバロン酸の合計量が、約0.001～5.0重量%が適量であり、特に好ましい配合率は約0.1～1.0重量%である。

40

【0049】

本発明によるグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎抑制剤、歯周病抑制剤は、口腔用剤として使用するだけでなく、飲食物、特にショ糖を含有する飲食物に添加して、口腔におけるグルカンおよびフラークの生成防止ひいてはう蝕の予防に利用される、う食予防剤、さらにはう食予防性飲食物とすることができます。う食予防剤

50

の添加対象飲食物として適當なものの例には、清涼飲料、菓子、パン、キャンディー、チューインガム、グミ、ゼリー、チョコレート、錠菓、加工食品、ペットフード、飼料等があり、添加することにより、これらはう食予防性飲食物となる。

【0050】

【実施例】

以下、実施例を示して本発明を説明する。

【0051】

〔試験例1〕穀物由来の β グルカン含有量の測定

穀物由来の β グルカンの分析は、メガサイム社の β グルカン測定キットを用いて、MCC
IealTM法（酵素法）にて行った。まず、測定サンプルが粉体の場合、500 μ m (8
0 メッシュ) のふるいにかけ、水分含量を測定し、その100m μ を17m μ チューブに
取り、50%エタノール溶液を200m μ 加え、分散させた。次に4m μ の20mMリン
酸緩衝液 (PH 6.5) を加え、よく混合した後、煮沸した湯浴中にて1分間加温した。
よく混合し、更に2分間、湯浴中で加熱した。50°Cに冷却後、5分間放置してから、各
チューブにリケナーゼ酵素溶液（キットに付属するバイアルを20m μ の20mMリン酸
緩衝液で希釈、残量は凍結保存）の200m μ (10U) を加え、1時間、50°Cにて反
応させた。チューブに200mM酢酸緩衝液 (PH 4.0) を、5m μ 加えて、静かに混
合した。室温に5分間放置し、遠心分離にて上清を得た。100m μ を8本のチューブに
取り、1本には100m μ の50mM酢酸緩衝液 (PH 4.0) を、他の2本には100
m μ (0.2U) の β グルコシターゼ溶液（キットに付属するバイアルを20m μ の50
mM酢酸緩衝液で希釈、残量は凍結保存）を加え、50°Cにて10分間、反応させた。8
m μ のグルコースオキシターゼ/ペルオキシターゼ溶液を加えて、50°Cにて20分間反
応させ、各サンプルの510nmにおける吸光度 (EA) を測定した。 β グルカン含有量
は、次式により求めた。

【0052】

$$\beta\text{-lucan} (\%, W/W) = (EA) \times (F/W) \times 8.46$$

F = (100) / (グルコース100m μ の吸光度)

W = 算出された無水物重量 (m μ)

【0053】

また、測定サンプルが β グルカンを抽出した抽出液（液体）の場合は、以下のように抽出
物（固体あるいは粉末）としてから含有量を測定すればよい。すなわち、 β グルカン抽出
液に2倍量のエタノールを添加しよく混合してから遠心分離にて沈殿を回収し、よく乾燥
させ粉碎し、 β グルカン抽出物（固体）とした。 β グルカン抽出物は、水分含有量を測定
後、メガサイム社の β グルカン測定キットを用いて、MCC
IealTM法（酵素法）にて
分析した。各沈殿サンプル50m μ を17m μ チューブに取り、50%エタノール溶液を
200m μ 加え、分散させた。その後は上記と同様に測定した。

【0054】

〔試験例2〕微生物類または担子菌類由来の β グルカン含有量の測定

β グルカンの分析は、アルコールによって沈殿する全多糖量をフェノール硫酸法にて測定
し、引き続き沈殿させた多糖中の β グルカンの確認・定量を生化学工業（株）の(1-8)
- β -D-結合を含む β グルカンの検出・測定用キットを用いて行った。まず、測定サン
プル中の全多糖量をフェノール硫酸法にて測定した。すなわち、サンプル溶液30m μ
に蒸留水80m μ を加え、ここに800mMのNaClを含むリン酸緩衝液 (PH 6.9)
を120m μ 加え、さらにエタノール540m μ (3倍量) を添加し、-15°Cに10
分間放置して多糖を沈殿させた。上清を除去後、100m μ の蒸留水を添加して溶解させ
た。ここに5%フェノール水溶液の100m μ 、硫酸500m μ を加え、反応させた。サン
プルを加えず蒸留水100m μ にフェノール液、硫酸を加えたものをプランクとして
、490nmの吸光度を測定した。なお、フルランの10m μ /m μ から2倍希釈系列を作成したものを標準サンプルとして使用して検量線を作成し、多糖量の定量を実施した。

【0055】

10

20

30

40

50

次に、全多糖量が1～0.1mM/mL前後の溶液をまず、0.5MのNaOHにて10倍希釈し、引き続きβグルカンフリーの蒸留水にて希釈し、10⁻¹⁰まで希釈液を調製した。βグルカン希釈液の50μLをチューブにとり、主反応試薬50μLを添加して、37℃にて30分間インキュベートした。続いて亞硝酸ナトリウム溶液50μL、スルファミン酸アンモニウム50μL、Nメチル2ピロリドン溶液50μLを加え、反応させた後、溶液の吸光度545nm（対象波長630nm）を測定した。なお、添付のβグルカン標準品で7.5～60Pg/mLのβグルカン溶液にて検量線を得て、各βグルカン溶液の濃度を算出した。

【0056】

〔試験例3〕βグルカン分子量の測定

10

βグルカンの分子量測定は、以下の通りとした。すなわち、抽出物の5mLをチューブに取り、0.5mLの蒸留水を加えて、沸騰水中で溶解させた。0.22μmのフィルターを通してHPLC用のサンプルとした。分離にはHPLC用のカラムであるShodexのパックドカラムK8-805（昭和電工社製）を用い、流速0.6mL/min.、温度50℃、検出にはRI検出器、分離溶媒は水で実施した。分子量マーカーとしてはShodexフルラン標準液P-82（昭和電工社製）を用いて測定した。

【0057】

抽出βグルカンが抽出液（液体）の場合は、まず、2倍量のエタノールを加え、-20℃に冷却して1時間、放置し、沈殿を得た。得られた沈殿の5mLをチューブに取り、以下、抽出物の場合と同様に操作して、分子量を測定した。

20

【0058】

〔穀物由来βグルカン原料調製及び抽出促進剤の製造例〕

もち性裸大麦を研削式精機により削り、歩留まり82%まで精麦した。このとき発生した糠を糠-1とした。歩留まり82%まで精麦した大麦は、さらに研削式精機により削り、歩留まり55%まで精麦した。このとき発生した糠を粉碎物-1とした。容器(50L)に水道水20Lを加え、攪しながら、15℃に調温した。これに糠-1の6kgを加え、2時間攪拌抽出し、連続遠心機にて固液分離後、上清を凍結乾燥し、抽出促進剤450gを得た。

【0059】

〔製造例1〕〔穀物由来βグルカンの抽出例〕

30

容器(70L)に水道水80Lを加え、攪拌しながら、上記抽出促進剤を150g加え、溶解後、上記粉碎物-1の7.5kgを加えた。2時間、50℃で攪拌抽出してから連続遠心機にて固液分離後、上清を得た。得られた上清を煮沸し、冷却後に15Lのわずかに粘調なβグルカン液を得た。得られたβグルカン液に2倍量のエタノールを加えて沈殿を回収、乾燥させて、βグルカン460g(サンプル1)を得た。試験例1に従い分析の結果、βグルカンの純度は91%であった。試験例2に従い分析の結果、抽出物は、分子量20万～1万に検出され、最大ピークは、分子量4万であった。なお、試験例1の方法で最大ピークがβグルカンであることを確認した。

【0060】

〔製造例2〕〔R-メバロン酸の製造〕

40

特公平7-89940号公報の第3頁左欄11行～第4頁右欄4行に記載された方法に従い、R-メバロン酸(サンプル2)を製造した。

【0061】

〔製造例3〕〔担子菌由来βグルカンの製造〕

カワリハラタケの子実体を破碎し、粉碎して、その粉碎物10kgに熱水50リットルを加え、煮沸条件下で穀やかに攪拌しながら3時間、熱水抽出処理した。熱水抽出処理した後、遠心分離して、その分離液を得た。分離液に8倍量の99%エチルアルコールを加えて、沈殿物を得、凍結乾燥して、βグルカン1200g(サンプル3)を得た。サンプル3の1g中に含まれるβグルカン量は、860mgと算出された。また、最大ピークの分子量は100万を示した。

50

【0062】

製造例4 [微生物由来βグルカンの製造]

市販の圧搾パン酵母より調製された細胞壁(酵母菌体細胞壁E)の100gに2%水酸化ナトリウムの1Lを加えて、4℃にて24時間攪拌抽出した。遠心分離した抽出液をHClで中和し、2倍量のエタノールで沈殿させ、βグルカン20g(サンプル4)を得た。サンプル4の10mg中に含まれるβグルカン量は、4.2mgと算出された。また、最大ピークの分子量は160万であった。

【0063】

〔試験例4〕グルコシルトランスフェラーゼ阻害率

製造例1～4で得られたサンプル1(βグルカン)、サンプル2(β-メバロン酸)、サンプル3(βグルカン)、サンプル4(βグルカン)について、下記の方法でグルコシルトランスフェラーゼ活性の阻害率を調べた。また、サンプル1とサンプル2の1:1(重量比)混合物をサンプル5として、同様に調べた。

【0064】

グルコシルトランスフェラーゼ阻害率測定法:

2%ショ糖溶液(PH6.5の50mMリン酸カリウム緩衝液使用)1.0mL

1%アジ化ナトリウム 0.1mL

粗グルコシルトランスフェラーゼ液 50μL

サンプル水溶液(濃度0.005～2mg/mL) 50μL

50mMリン酸カリウム緩衝液(PH6.5) 0.1mL

上記各溶液を混合して得られた酵素反応液を試験管に入れ、試験管を30度に傾けた状態にして、37℃で20時間静置する。その後、試験管をゆっくり傾けて反応上清を除き、酵素反応により生成して試験管に付着したグルカンを水で8回洗浄する。その後水2mLを加え、超音波処理により上記グルカンを水中に分散させる。グルカン分散液および調製直後の上記酵素反応液について、波長550nmの吸光度を測定する。また、コントロールとして、試料水溶液の代わりに水を加えた場合について同様の操作を行う。測定結果から、下記の計算式によりグルコシルトランスフェラーゼ活性の阻害率を算出する。

【0065】

阻害率(%) = [1 - (A1 - A0) / (A3 - A2)] × 100

但し、

A0: 試料を添加した場合の吸光度: 酵素反応開始前

A1: 試料を添加した場合の吸光度: グルカン分散液

A2: コントロール(酵素反応開始前)

A3: コントロール(グルカン分散液)

【0066】

上記試験の結果から、阻害率が50%になる試料濃度を内挿法により求め、IC50値として表示する(IC50値が小さいほど酵素活性阻害作用が強い)。

その結果、サンプル1は2000μg/mL、サンプル2は2400μg/mL、サンプル3は2200μg/mL、サンプル4は2300μg/mL、サンプル5は1700μg/mLとなつた。

【0067】

〔試験例5〕フラーク形成抑制作用

製造例1～4で得られたサンプル1(βグルカン)、サンプル2(β-メバロン酸)、サンプル3(βグルカン)、サンプル4(βグルカン)について、下記の方法でフラーク形成抑制作用を調べた。また、サンプル1とサンプル2の1:1(重量比)混合物をサンプル5として同様に調べた。

【0068】

フラーク形成抑制作用の試験: あらかじめ秤量した試験管にショ糖2%を含むブレインhardtインフュージョンブロス(日本製薬製)5.85mLを加える。加熱滅菌処理後、試料溶液0.15mLおよびストレートコッカス・ミュータンス6715の培養液0.5mL

10

20

30

40

50

1を添加し、37℃で20分間培養を行う。培養終了後、上清を静かに除き、試験管管壁のアラーカ状付着物をそのまま蒸留水で3回洗浄した後105℃で5時間乾燥する。最後に試験管ごとに秤量して、管内のアラーカ状付着物の乾燥重量Wを求める。別に、空試験として、試料溶液の代わりに試料溶液の溶媒を用いて上記と同様の操作を行い、アラーカ状付着物の乾燥重量Wを求める。測定されたアラーカ状付着物の重量WおよびWより、次式によりアラーカ形成抑制率を算出する。

【0069】

$$\text{アラーカ形成抑制率 (\%)} = (1 - w/W) \times 100$$

【0070】

試料溶液の濃度を段階的に変更して上記測定を行い、抑制率が50%になる試料溶液の濃度IC50を内挿法により求める。

その結果、サンプル1は400μg/ml、サンプル2は630μg/ml、サンプル3は470μg/ml、サンプル4は500μg/ml、サンプル5は820μg/mlとなつた。

【0071】

以下、本発明の口腔用組成物を配合した実施例を示す。下記の例は、いずれも歯周疾患予防効果、歯周疾患によるトラブルの改善効果に優れており、安全性も良好なものであった。

【0072】

実施例1

下記の混合物を打錠機で打錠して、う蝕予防用口腔用剤を製造した。

〔配合〕

サンプル1(βグルカン)	120 重量部
ラフィノース	172 重量部
グリセリン脂肪酸エステル	8 重量部

【0073】

実施例2

下記の混合物を打錠機で打錠して、う蝕予防用口腔用剤を製造した。

〔配合〕

サンプル1(βグルカン)	100 重量部
サンプル2(R-メバロン酸)	20 重量部
ラフィノース	172 重量部
グリセリン脂肪酸エステル	8 重量部

【0074】

実施例3

下記の混合物を流動層造粒機で粒状に成形して、う蝕予防作用を有するインスタントティーを製造した。

〔配合〕

サンプル1(βグルカン)	300 重量部
ラフィノース	290 重量部
ウーロン茶水抽出物	100 重量部
難消化性デキストリン	810 重量部

【0075】

実施例4

小麦粉1kg、コーンスターチ100g、砂糖250g、マーガリン125g、食塩5g、炭酸ソーダ25g、炭酸アンモニウム9g、レシチン6g、全卵75g、乳酸カルシウム50g、サンプル1(βグルカン)2g、および水350gを混練してドウを調製し、以後、常法により延展、成形、焙焼を行なって、虫歯予防対策がなされたビスケットを製造した。

【0076】

20

30

40

50

実施例 5

異性化糖 380%、砂糖 140%、水 270%を混合して加熱し、そこに、ゼラチン 80%およびサンフル 1 (β グルカン) 10%を水 150%に溶かした溶液ならびに濃縮レモン果汁 8%を混合し、型に流し込んで冷却することにより、う蝕予防性グミキャンディーを製造した。

【0077】

実施例 6

チューインガム試作用ミキサーにガムベース 25 重量部及び水あめ 14 重量部を入れて混合し、さらに砂糖 35 重量部、果糖 25 重量部、サンフル 1 (β グルカン) 14 重量部、ステビア甘味料・マルミロン(丸善製薬株式会社製品) 0.4 重量部の混合物を数回に分けて加え、よく練り合わせた。次いでグリセリン 1 重量部を加え、充分混合したのちミキサーから取り出し、ローラーで圧延して、う蝕予防作用を有するチューインガムを製造した。

【0078】

実施例 7

次に示す組成のマウスウォッシュ A を製造した。

〔配合〕

エタノール	15 重量部	
グリセリン	10 重量部	
アスコルビン酸	0.05 重量部	20
クエン酸ナトリウム	0.2 重量部	
安息香酸ナトリウム	0.2 重量部	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2 重量部	
サッカリンナトリウム	0.05 重量部	
サンフル 1 (β グルカン)	0.2 重量部	
1-メントール	0.05 重量部	
精製水	残部	
合計	100 重量部	

【0079】

実施例 8

次に示す組成のマウスウォッシュ B を製造した。

〔配合〕

エタノール	15 重量部	
グリセリン	10 重量部	
アスコルビン酸	0.05 重量部	
クエン酸ナトリウム	0.2 重量部	
安息香酸ナトリウム	0.2 重量部	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2 重量部	
サッカリンナトリウム	0.05 重量部	
サンフル 2 (R-メバロン酸)	0.2 重量部	40
1-メントール	0.05 重量部	
精製水	残部	
合計	100 重量部	

【0080】

実施例 9

次に示す組成のマウスウォッシュ C を製造した。

〔配合〕

エタノール	15 重量部	
グリセリン	10 重量部	
アスコルビン酸	0.05 重量部	50

クエン酸ナトリウム	0.2 重量部
安息香酸ナトリウム	0.2 重量部
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2 重量部
サッカリンナトリウム	0.05 重量部
サンプル1(βグルカン)	0.1 重量部
サンプル2(β-メバロン酸)	0.1 重量部
1-メントール	0.05 重量部
精製水	残部
合計	100 重量部

【0081】

10

実施例10

次に示す組成の練歯磨Aを製造した。

〔配合〕

無水ケイ酸(平均粒径=10μm)	20.0 重量%
ポリアクリル酸ナトリウム(重合度=15000)	0.5 重量%
キサンタンガム(Mw=100~150万)	0.5 重量%
プロピレングリコール	5.0 重量%
70%ソルビット液	20.0 重量%
サッカリンナトリウム	0.1 重量%
安息香酸ナトリウム	0.3 重量%
ラウリル硫酸ナトリウム	
1.5 重量%	
サンプル1(βグルカン)	0.5 重量%
香料	1.0 重量%
精製水	残
計	100.0 重量%

【0082】

30

実施例11

次に示す組成の練歯磨Bを製造した。

〔配合〕

無水ケイ酸(平均粒径=10μm)	20.0 重量%
ポリアクリル酸ナトリウム(重合度=15000)	0.5 重量%
キサンタンガム(Mw=100~150万)	0.5 重量%
プロピレングリコール	5.0 重量%
70%ソルビット液	20.0 重量%
サッカリンナトリウム	0.1 重量%
安息香酸ナトリウム	0.3 重量%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5 重量%
サンプル2(β-メバロン酸)	0.5 重量%
香料	1.0 重量%
精製水	残
計	100.0 重量%

【0083】

40

実施例12

次に示す組成の練歯磨Cを製造した。

〔配合〕

無水ケイ酸(平均粒径=10μm)	20.0 重量%
ポリアクリル酸ナトリウム(重合度=15000)	0.5 重量%
キサンタンガム(Mw=100~150万)	0.5 重量%
プロピレングリコール	5.0 重量%

50

70%ソルビット液	20.0 重量%
サッカリンナトリウム	0.1 重量%
安息香酸ナトリウム	0.3 重量%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5 重量%
サンプル1(βグルカン)	0.8 重量%
サンプル2(R-メバロン酸)	0.2 重量%
香料	1.0 重量%
精製水	残
計	100.0 重量%

【0084】

10

実施例18

次に示す組成の練歯磨Dを製造した。

〔配合〕

リン酸水素カルシウム・2水和物(平均粒径=10μm) 45.0 重量%

2

無水ケイ酸(平均粒径=10μm)

.0 重量%

カルボキシメチルセルロースナトリウム

置換度: 0.7、Mw=80万)

0.8 重量%

カルボキシメチルセルロースナトリウム

20

置換度: 1.0、Mw=80万)

0.7 重量%

カラギーナン(Mw=50万)

0.1 重量%

プロピレングリコール

3.0 重量%

60%ソルビット液

25.0 重量%

パラオキシ安息香酸メチル

0.2 重量%

30

安息香酸ナトリウム

0.5 重量%

サッカリンナトリウム

0.2 重量%

モノフルオロリン酸ナトリウム

0.78 重量%

トラネキサム酸

0.05 重量%

イソプロピルメチルフェノール

0.1 重量%

40

ラウリル硫酸ナトリウム

1.2 重量%

ラウロイルサルコシンナトリウム

0.8 重量%

サンプル1(βグルカン)

0.2 重量%

香料

1.0 重量%

精製水

残

50

計

100.0重量%

【0085】

実施例14

次に示す組成の液状歯磨Aを製造した。

〔配合〕

沈降性シリカ(平均粒径=10μm)	20.0重量%	
パラオキシ安息香酸プロピル	0.01重量%	
キサンタンガム(Mw=100~150万)	0.2重量%	
ポリアクリル酸ナトリウム(Mw=15000)	0.15重量%	10
プロピレンジリコール	2.0重量%	
ソルビット	35.0重量%	
グリセリン	25.0重量%	
サッカリンナトリウム	0.1重量%	
香料	1.0重量%	
色素(ブルーブラック)	0.001重量% ラウリル	
硫酸ナトリウム	1.5重量%	
モノラウリン酸デカグリセリル	2.0重量%	
サンプル1(β-グルカン)	0.1重量%	
香料		20

0.25重量%

精製水

残

計

100.0重量%

【0086】

実施例15

次に示す組成の液状歯磨Bを製造した。

〔配合〕

沈降性シリカ(平均粒径=10μm)	20.0重量%	80
パラオキシ安息香酸プロピル	0.01重量%	
キサンタンガム(Mw=100~150万)	0.2重量%	
ポリアクリル酸ナトリウム(Mw=15000)	0.15重量%	
プロピレンジリコール	2.0重量%	
ソルビット	35.0重量%	
グリセリン	25.0重量%	
サッカリンナトリウム	0.1重量%	
香料	1.0重量%	
色素(ブルーブラック)	0.001重量% ラウリル	
硫酸ナトリウム	1.5重量%	40
モノラウリン酸デカグリセリル	2.0重量%	
サンプル2(β-メバロン酸)	0.1重量%	
香料		

0.25重量%

精製水

残

計

100.0重量%

【0087】

実施例16

50

次に示す組成の液状歯磨Cを製造した。

〔配合〕

沈降性シリカ(平均粒径=10μm)	20.0重量%	
パラオキシ安息香酸ブチル	0.01重量%	
キサンタンガム(Mw=100~150万)	0.2重量%	
ポリアクリル酸ナトリウム(Mw=15000)	0.15重量%	
プロピレングリコール	2.0重量%	
ソルビット	35.0重量%	
グリセリン	25.0重量%	
サッカリンナトリウム	0.1重量%	10
香料	1.0重量%	
色素(フリリアントブルー)	0.001重量%	ラウリル
硫酸ナトリウム	1.5重量%	
モノラウリン酸デカグリセリル	2.0重量%	
サンプル1(βグルカン)	0.07重量%	
サンプル2(R-メバロン酸)		0.08重
量%		
香料	0.25重量%	
精製水		20
計	100.0重量%	

【0088】

実施例17

次に示す組成の液状歯磨Dを製造した。

〔配合〕

水酸化アルミニウム	25.0重量%	
ポリアクリル酸ナトリウム(重合度=15000)	0.1重量%	
カルボキシメチルセルロースナトリウム(Mw=30万)	0.2重量%	80
プロピレングリコール		
ソルビット	2.0重量%	
	15.0重量%	
グリセリン	40.0重量%	
サッカリンナトリウム		
香料	0.1重量%	
	1.0重量%	
ラウリル硫酸ナトリウム		40
1.5重量%		
モノラウリン酸デカグリセリル		
1.0重量%		
サンプル1(βグルカン)	0.3重量%	
香料	0.25重量%	
精製水	残	
計	100.0重量%	

【0089】

実施例18

50

次に示す組成の口中清涼剤を製造した。

[配合]

エタノール	50.0	重量%	10
グリセリン	15.0	重量%	
P.O.E(60)硬化ヒマシ油	3.0	重量%	
1-メントール	1.0	重量%	
サンプル1(βグルカン)	0.2	重量%	
サンプル2(R-メバロン酸)	0.1	重量%	
香料	0.3	重量%	

精製水

残

計

100.0 重量%

【0090】

実施例 19

次に示す組成の口腔用パスタを製造した。

[配合]

セタノール	10.0	重量%	20
スクワラン	20.0	重量%	
沈降性シリカ	5.0	重量%	
P.O.E(40)硬化ヒマシ油	0.1	重量%	
ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0	重量%	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2	重量%	
グリチルレチン酸	0.1	重量%	
サッカリンナトリウム	0.6	重量%	
サンプル1(βグルカン)	0.3	重量%	
サンプル2(R-メバロン酸)	0.2	重量%	
ε-アミノカプロン酸	0.5	重量%	30

サリチル酸エチル

0.2 重量%

イソオイケノール

0.1 重量%

メントン

0.05 重量%

香料

0.6 重量%

精製水

残

計

100.0 重量%

【0091】

実施例 20

次に示す組成の口腔用トローチAを製造した。

[配合]

乳糖	97.0	重量%	50
P.O.E(60)モノステアレート	0.2	重量%	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.05	重量%	
クロルヘキシジングルコン酸塩	0.02	重量%	

ステビア抽出物	0. 2 重量 %
サンプル 1 (βグルカン)	0. 3 重量 %
サリチル酸メチル	0. 2 重量 %
イソオイケノール	0. 05 重量 %
香料	0. 02 重量 %
ヒドロキシエチルセルロース (Mw = 100万)	残
計	100. 0 重量 %

【0092】

実施例 21

次に示す組成の口腔用トローチBを製造した。

10

[配合]

乳糖	97. 0 重量 %
P. O. E (60) モノステアレート	0. 2 重量 %
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 05 重量 %
クロルヘキシジングルコン酸塩	0. 02 重量 %
ステビア抽出物	0. 2 重量 %
サンプル 2 (R-メバロン酸)	0. 3 重量 %
サリチル酸メチル	0. 2 重量 %
イソオイケノール	0. 05 重量 %
香料	0. 02 重量 %
ヒドロキシエチルセルロース (Mw = 100万)	残
計	100. 0 重量 %

【0093】

実施例 22

次に示す組成の口腔用トローチCを製造した。

20

[配合]

乳糖	97. 0 重量 %
P. O. E (60) モノステアレート	0. 2 重量 %
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 05 重量 %
クロルヘキシジングルコン酸塩	0. 02 重量 %
ステビア抽出物	0. 2 重量 %
サンプル 1 (βグルカン)	0. 15 重量 %
サンプル 2 (R-メバロン酸)	0. 15 重量 %
サリチル酸メチル	0. 2 重量 %
イソオイケノール	0. 05 重量 %
香料	0. 02 重量 %
ヒドロキシエチルセルロース (Mw = 100万)	残
計	100. 0 重量 %

【0094】

[臨床試験]

40

上記実施例10～13の練歯磨で、それぞれ5人の被験者に一定期間次のような条件の歯磨きを実行させた。具体的には、一日三回、毎食後、歯磨きを1ヶ月間実行させた。この試験の前後において、効果を、次の試験項目について評価した。

【0095】

〔試験1〕う食関連要因の評価

(1) 唾液分泌量の測定

被験者の唾液分泌量の測定は次のように行った。まず被験者を直立に座らせ、パラフィンを与えてさせた。30秒後に一度唾液を飲み込ませ、その後から5分間連続して、しながら、目盛り付き試験管に漏斗を介して唾液を吐き出させ、5分間の唾液分泌量を測定した。結果を表1に示す。唾液分泌量が++は30%以上の増加が観察されたこと

50

を、また+は5%以上～30%未満の増加が観察されたことを、0は±5%以内の増減を、-は5%よりも多く減少したことを意味する。

【0096】

【表1】

表1

被験者	練歯磨A	練歯磨B	練歯磨C	練歯磨D
A	++			
B	+			
C	+			
D	+			
E	++			
F		+		
G		0		
II		+		
I		+		
J		++		
K			++	
L			++	
M			++	
N			+	
O			++	
P				+
Q				++
R				+
S				++
T				+

10

20

30

40

【0097】

(2) 唾液緩衝能の測定

唾液緩衝能を測定可能なDentoBuff Strip（株式会社モリムラ製）を用いて行った。DentoBuff Stripによれば、唾液緩衝能を四段階に評価することができる。具体的な測定は、まず、唾液サンプルをピペットで取り、ストリップ上に落とし、5分後、ストリップの色とカラーチャートを比較した。なお、このキットにおいて、唾液の緩衝能は大きい順に、即青、青、緑、そして黄色のレベルに分類される。結果を表2に示す。

50

【0098】

【表2】

表2

被験者	練歯磨A		練歯磨B		練歯磨C		練歯磨D	
	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後
A	黄	青						
B	緑	即青						
C	緑	青						
D	緑	青						
E	緑	即青						
F			黄	青				
G			緑	緑				
H			緑	青				
I			緑	青				
J			緑	即青				
K					黄	青		
L					緑	即青		
M					緑	即青		
N					緑	即青		
O					緑	即青		
P							黄	青
Q							緑	青
R							緑	青
S							緑	即青
T							緑	青

10

20

30

40

【0099】

(3) *mutans streptococci* の菌数の測定

口腔内の*mutans streptococci*の菌数をDentocult-SMキット（株式会社モリムラ製）を用いて行った。ここでDentocult-SMは、唾液中の*mutans streptococci*の菌数を調べることができる試験培地である。まず、キット中のバシトラシン錠を加えた培養液に、舌上で回転させたストリップを入れ、37°Cで、2日間培養した。*mutans streptococci*は、ストリップ上に、青色のコロニーとして表れ、ストリップ上のコロニーの密度と、モデルチャ

50

トを比較して、唾液1ml中の菌数を、それぞれおよそ、0個を◎、10万個のレベルを○、50万個を△、100万個を×として判定した。

【0100】

【表8】

表8

被験者	練歯磨A		練歯磨B		練歯磨C		練歯磨D	
	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後
A	×	○						
B	△	○						
C	△	○						
D	△	○						
E	△	○						
F			×	△				
G			△	○				
H			△	○				
I			△	△				
J			△	○				
K					×	○		
L					△	○		
M					△	○		
N					△	◎		
O					△	◎		
P							×	○
Q							△	○
R							△	○
S							△	○
T							△	○

10

20

30

40

【0101】

(4) *Lactobacillus* の菌数の測定

口腔内の*Lactobacillus*の菌数の測定をDentocult-LBキット(株式会社モリムラ製)を用いて行った。ここで、Dentocult-LBは、唾液中の*Lactobacillus*の菌数を調べることができる試験培地である。まず、唾液サンプルをキット中に培地が含浸されたスライドの両面に流し、37℃で、4日間培養した

50

。 *Lactobacillus* は、スライド上に、白色のコロニーとして表れ、スライド上のコロニーの密度と、モデルチャートを比較して、その菌数を判定した。

【0102】

結果を表4に示す。表中、唾液1ml中の菌数がそれぞれおよそ1000個(◎で示す)、1万個(○で示す)、10万個(△で示す)、および100万個(×で示す)の各レベルを意味する。

【0108】

【表4】

表4

被験者	練歯磨A		練歯磨B		練歯磨C		練歯磨D	
	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後
A	×	○						
B	×	○						
C	△	○						
D	△	○						
E	△	○						
F			×	△				
G			×	○				
H			△	○				
I			△	△				
J			△	○				
K					×	○		
L					×	◎		
M					△	○		
N					△	○		
O					△	◎		
P							×	○
Q							×	○
R							△	○
S							△	○
T							△	○

【0104】

10

20

30

40

50

〔試験2〕：口腔内細菌*Candida*の測定

口腔内の*Candida*の菌数を、Orlicult-N（株式会社モリムラ製）を用いて調べた。ニッカーソン培地を塗布したスライドの両面に採取した唾液サンプルを流し、37℃で、2日間培養した。*Candida*は、スライド上に、褐色のコロニーとして表れ、スライド上のコロニーの密度と、モデルチャートを比較して、その菌数を判定した。

【0105】

結果を表5に示す。表中、唾液1ml中の菌数がそれぞれおよそ1000個（◎で示す）、1万個（○で示す）、10万個（△で示す）、および100万個（×で示す）の各レベルを意味する。

【0106】

【表5】

表5

被験者	練歯磨A		練歯磨B		練歯磨C		練歯磨D	
	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後
A	×	○						
B	△	○						
C	△	○						
D	△	○						
E	△	○						
F			×	△				
G			△	○				
H			△	△				
I			△	○				
J			△	○				
K					×	○		
L					△	○		
M					△	○		
N					△	◎		
O					△	◎		
P							×	○
Q							△	○
R							△	○
S							△	○
T							△	○

10

20

30

40

【0107】

〔試験3〕：歯周病関連要因の評価

成人性歯周炎の主たる病原菌といわれる *Porphyromonas gingivalis*、*Treponema dentiscola*、および *Bacteroides forsythus* を、それが産生する酵素を特異的に検出する歯周病原菌検査薬（ペリオチエック、サンスター株式会社製）によって調べた。まず、歯周ポケットの最深部に30秒間挿入したペーパーポイントを、基質・色源体剤を含むバイアル内に直接投入し、酵素溶液を加えた。37℃で、15分間、インキュベートした後、青色変化の程度を、標準色調（色見本）と比較して、これらの歯周病原菌由来のペプチダーゼ活性を測定した。

【0108】

50

結果を表6に示す。表中、(−)は陰性、(+)は陽性、(++)は強陽性を意味する。

【0109】

【表6】

表6

被験者	練歯磨A		練歯磨B		練歯磨C		練歯磨D	
	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後	試験前	試験後
A	++							
B	+	−						
C	+	−						
D	+	−						
E	+	−						
F			++	+				
G			+	−				
H			+	−				
I			+	−				
J			+	−				
K					++	−		
L					+	−		
M					+	−		
N					+	−		
O					+	−		
P							++	−
Q							+	−
R							+	−
S							+	−
T							+	−

10

20

30

40

【0110】

【発明の効果】

本発明によれば、優れた性能を有するグルコシルトランスクフェラーゼ阻害剤、フラーク形成抑制剤、歯肉炎及び/または歯周病抑制剤、さらにはそれらを添加して、う蝕予防作用を付与した口腔用剤、う蝕予防剤、飲食物等を提供することができる。